

CIRKADIÁNNÍ DISRUPTORY A JEJICH VÝZNAM V PRIMÁRNÍ PREVENCI

CIRCADIAN DISRUPTORS AND THEIR IMPORTANCE IN PRIMARY PREVENTION

DRAHOSLAVA HRUBÁ

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Ústav preventivního lékařství, Brno

SOUHRN

Biologické cirkadiánní hodiny mají všichni obratlovci, včetně člověka. Jejich receptory jsou na oční sítnici, informace o střídání dne a noci jsou vedeny do centra v hypothalamu a odtud do epifyzy. Ta produkuje hormon melatonin (N-acetyl-5-metoxytryptamin), téměř výhradně v období tmavé části dne. Hormon je rychle vyplavován do krve a mozkomíšního moku a je bezprostředním nosičem informace o fázi cirkadiánního cyklu buňkám celého těla, které podřizují fyziologické funkce orgánů a organismu střídání dne a noci. Podle dosavadních výzkumů se melatonin účastní řady významných fyziologických funkcí: regulace spánku a cirkadiánních rytmů, nálady, imunitní, onkostatické a antioxidační aktivity.

Syntéza melatoninu klesá s věkem. Umělé osvětlení večer nebo brzy ráno zkracuje tmavou část dne, také jen krátkodobé rozsvícení v noci redukuje množství melatoninu produkovaného během 24 hodin. Syntézu melatoninu významně narušuje letecký přesun přes několik časových zón.

Zdravotní následky narušení biologických rytmů zahrnují poruchy spánku, zvýšený výskyt některých zhoubných nádorů, obezity, metabolického syndromu, diabetu, zhoršení projevů některých neurodegenerativních onemocnění. V primární prevenci je třeba omezovat noční směny a edukovat veřejnost o významu nočního spánku.

Klíčová slova: cirkadiánní rytmy, endokrinní modulatory (ECD), melatonin, prevence nemocí

SUMMARY

All vertebrates, including humans, have a biological circadian clock. Their receptors are located on the retina, and information regarding the alternation of day and night are transferred to a centre in the hypothalamus and from there into the pineal gland which produces melatonin (N-acetyl-5-metoxytryptamin), almost exclusively during the hours of darkness. The hormone is quickly discharged into the bloodstream and cerebrospinal fluid into all cells. Such immediate information about the circadian phase of day/night changes allows to organs and organism to regulate their physiological functions. Current research suggests that melatonin is involved in several important physiological functions: sleep regulation and circadian rhythms, mood, immunity, oncogenic and antioxidant activities.

Synthesis of melatonin reduces with age. Artificial light in the evenings and early mornings reduces the dark part of the day and even brief use of artificial light at night reduces the levels of melatonin produced over a 24-hour period. Air transport over a number of time-zones likewise significantly disrupts melatonin production.

The health consequences of the disruption of biological rhythms include sleep disorders, higher frequency of some types of cancer, obesity, metabolic syndrome, diabetes and aggravation of some neurodegenerative symptoms. In primary prevention it is necessary to limit the duration of night shifts and educate the public on the importance of night sleep.

Key words: circadian rhythms, endocrine disruptors (ECD), melatonin, disease prevention

Úvod

Když v roce 1879 představil T. A. Edison světu vynález žárovky, inicioval dramatické změny ve fyziologických procesech, vybudovaných během dlouhého fylogenetického vývoje člověka. Nové osvětlení umožňuje svojí dostatečnou intenzitou prodloužit denní fázi cirkadiánního kolísání mnoha fyziologických funkcí založených na střídání dne a noci. Postupně mnoho lidí začalo dlouhodobě využívat původně tmavé části dne k pracovním nebo zábavným aktivitám. Teprve v posledních dvaceti letech se však věnuje pozornost možným patofyziologickým následkům těchto změn.

Cirkadiánní rytmy

Biologické hodiny mají všichni obratlovci, včetně člověka. Jejich centrum je umístěno v hypothalamu,

v malých párových jádrech umístěných bezprostředně nad křížením optických nervů (1). Oční sítnice umožňuje jednak vizuální vidění (prostřednictvím světločivých elementů tyčinek a čípků), ale i cirkadiánní vidění prostřednictvím dalších, později objevených vnitřních fotosenzitivních retinálních gangliových buněk (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells – ipRGCs). Buňky obsahují speciální fotopigment melanopsin, který je citlivý jen na určitou část světelného elektromagnetického spektra, konkrétně na vlnovou délku 460–480 nm (modré světlo) (2). Gangliové buňky ipRGCs nejsou závislé na vizuálních receptorech sítnice, cirkadiánní rytmicitu přetrvává i u slepců, jejichž tyčinky a čípky zanikly po degeneraci (3). Elektrické podněty z těchto buněk jsou převáděny axony, které jsou součástí zrakového nervu, do hypothalamických center. Odtud jsou prostřednictvím neurohumorálních mechanismů pře-

dávány informace o cirkadiánním rytmu všem buňkám celého těla, které podřizují fyziologické funkce orgánů a organismu střídání dne a noci, případně i dalším faktorům prostředí, které se v denní a noční fázi dne liší (4). U většiny lidí trvá endogenní fyziologická rytmicitata 25 hodin, synchronizace s časovým rozdělením dne na 24 hodin je výsledkem civilizačních zvyklostí (5).

Melatonin

Hlavním příjemcem informací o střídání dne a noci je epifýza, která téměř výhradně v období tmavé části dne produkuje hormon melatonin (N-acetyl-5-metoxytryptamin). Syntetizovaný hormon je rychle vyplavován do krve a mozkomíšního moku a je bezprostředním nosičem informace o fázi cirkadiánního cyklu (6). Hormon se tvoří také v jiných orgánech (kůži, očích, gastrointestinálním traktu, kostní dřeni, lymfocytech, ovariích a dalších), v nichž však působí lokálně (7). Ve schopnosti produkce melatoninu v epifýze jsou velké individuální rozdíly, někteří lidé produkují mnohem menší množství melatoninu než jiní jejich vrstevníci za stejných podmínek (8).

Stav vizuálních receptorů na sítnici, ani barva očí nebo jiné orbitální parametry produkci melatoninu výrazněji neovlivňují (9). U některých druhů savců melatonin zprostředkovává rovněž informace o sezónním ročním cyklu a ovlivňuje roční změny reprodukčních schopností. Zdá se, že u lidí se toto sezónní kolísání produkce melatoninu neprojevuje (10).

Podle dosavadních výzkumů se melatonin účastní řady významných fyziologických funkcí, jako je regulace spánku a cirkadiánních rytmů, nálady, imunitní, onkostatiké a antioxidační aktivity (11). Jeho působení zprostředkovávají proteinové receptory MT1 a MT2 na buněčných membránách (12).

Noční osvětlení

Umělé osvětlení večer nebo brzy ráno zkracuje tmavou část dne a redukuje množství melatoninu produkovaného během 24 hodin. Dokonce i jen krátkodobé, několik minut až sekund trvající zažehnutí světla uprostřed noci, je následováno rychlým snížením syntézy melatoninu v epifýze a jeho obsahu v cirkulující krvi. Naopak měsíční světlo není dost intenzivní, aby mělo na tvorbu melatoninu vliv (13, 14). Podmínkou pro tvorbu melatoninu je tma, nikoliv spánek. Tvorbu hormonu ovlivňuje i barevné spektrum světla: největší tlumící účinky mají barvy studené (modrá, zelená), které obsahuje většina zdrojů umělého osvětlení. Teplé barvy (žlutá, červená) mají vliv jen nevýznamný (2). Při nočním umělém osvětlení dostávají buňky a jejich prostřednictvím celý organismus mylné informace o stavu biologických hodin (= chronodisrupce) a přiměřeně k tomu mění fyziologickou aktivitu. Tyto výsledky byly získány z laboratorních pokusů, kdy světlo předem definovaných vlnových délek bylo namířeno přímo do očí pokusných osob (2). Naopak zatím nebylo testováno, zda podobné snížení noční produkce melatoninu nastává i vlivem městského osvětlení, které zejména v metropolích nabývá charakteru „světelného smogu“ (15).

Ostatní chronodisruptory (faktory ovlivňující tvorbu melatoninu)

Syntéza melatoninu klesá s věkem, a to jak u lidí, tak i u zvířat. Někteří odborníci soudí, že tento pokles produkce může přispívat ke zhoršení zdraví starších lidí (16).

Rytmicitu syntézy melatoninu také velmi významně narušuje rychlý přesun přes několik časových zón při leteckých cestách; obtíže jsou zahrnovány pod pojem „pásmová nemoc“ (jet lag) a obecně jsou výraznější a delší tehdy, když osoby cestují východním směrem. Po nějaké době se biologické rytmy přizpůsobí dennímu režimu místa, ve kterém cestující pobývá (17).

Negativní vliv na tvorbu melatoninu mají také některé léky, které brání interakcím neurotransmiterů s buňkami epifýzy; k nejčastěji užívaným patří beta-blokátory (18).

Následky narušení biologických rytmů – poruchy spánku

Zdá se, že melatonin sám o sobě není příčinou spánku, ale spíše synchronizuje spánek s fyziologickou periodou tmavé části dne. Podávání uměle vyrobeného melatoninu pro úpravu poruch spánku nemělo univerzálně pozitivní účinky; ke zlepšení došlo u 60–70 % pacientů, zejména starších, u nichž se po léčbě zkrátila doba usínání a prodloužila doba spánku (19). Podobně se podařilo upravit spánkovou deprivaci u pacientů s Alzheimerovou chorobou nebo u některých pracujících v nočních směnách či po přeletu několika časových pásem (8).

Zdravotní následky narušení biologických rytmů – rakovina

Na možnou souvislost upozornily první epidemiologické studie, které popisovaly vyšší výskyt zhoubných nádorů, především rakoviny prsu, u letušek na transkontinentálních trasách (20) a žen zaměstnaných ve třísměnných provozech (21). Následovala další šetření, která první nálezy potvrdila (22). Jiné práce našly zvýšenou incidenci rakoviny prostaty u mužů, jejichž pracovní podmínky narušovaly cirkadiánní rytmy (23). Také autoři studií nacházející vyšší výskyt ostatních typů rakoviny u obyvatel osvětlených metropolí zvažují možnou spoluúčast narušení biologických rytmů (24). IARC (International Agency for Cancer Research) zařadila noční směnnou práci mezi možné karcinogeny skupiny 2A (25).

První výsledky deskriptivních studií byly podpořeny cílenými analytickými studiemi, které případný kauzální vztah mezi narušením biologických rytmů a vznikem zhoubného bujení ještě více dokumentovaly. V experimentálních studiích část zvířat s různými typy nádorů byla exponována nočnímu osvětlení a ve srovnání s neexponovanými skupinami byl u nich nacházen prokazatelně rychlejší růst nádorů, kratší doba přežívání, vyšší hladiny estradiolu v krevním séru a tyto ukazatele korelovaly negativně s noční exkrecí specifického metabolitu melatoninu, která byla obdobná jako ve dne (26). Jiným experimentálním hloдавцům s inokulovanými nádory prsu byla podávána krev odebíraná brzy ráno ženám v pre-menopauzálním věku. Pokud ženy byly ve fyziologickém biorytmu a krev obsahovala vysoké hladiny melatoninu, docházelo k inhibici růstu nádorových buněk. Naopak při expozici žen nočnímu osvětlení byly hladiny melatoninu v jejich krvi nízké a proliferace nádorových buněk ani ostatní projevy jejich metabolismu nebyly ovlivněny. Z experimentu rovněž vyplynulo, že během dne byla metabolická a mitotická aktivita nádorů vyšší než v noci (26).

Jiné studie napodobily narušení biologických rytmů při transkontinentálních letech: část experimentálních

zvířat byla podrobena dvoudennímu střídání změn osvětlení, simulující pásmovou nemoc. Progrese jejich osteosarkomů byla významně větší než u zvířat ponechaných stabilnímu střídání denní a noční fáze dne (27). V jiné studii byly experimentální myši exponovány podmínkám chronické pásmové nemoci simulující transport buď východním nebo západním směrem. Obecná pozorování, že východní transport přes časová pásma je provázen výraznějšími projevy únavy, poruch spánku i metabolismu byla v této experimentální studii prokázána tím, že takto exponovaná zvířata umírala v průměru dříve ve srovnání se zvířaty „cestujícími“ západním směrem (28).

V další fázi výzkumu se sledovaly možné mechanismy anti-karcinogenního působení melatoninu. Pravděpodobně nejvýznamnější funkcí je jeho antioxidační schopnost zneškodňovat volné kyslíkové, hydroxylové a peroxidové radikály. Vznikají nejčastěji při metabolismu některých živin, kouřením, z funkcí makrofágů u chronických zánětů a vlivem expozice radioaktivnímu záření. Pokud jejich produkce převyšuje fyziologické obranné neutralizační mechanismy buněk, vytvoří prostředí tzv. oxidačního stresu, jehož účinky jsou základem stárnutí i mnoha onemocnění, včetně rakoviny. Určitou obranu poskytují organismu exogenní antioxidanty (vitaminy A, E, C, selen aj.) (8).

Některé prospektivní studie však naznačují, že tímto oxidačním stresem nelze uspokojivě vysvětlit rozsah buněčných poškození (29). Pozornost badatelů se obrací na dusíkaté radikály, zejména na produkci peroxinitritu (ONOO⁻), což je substrát, z něhož dále vznikají reaktivní dusíkaté látky. Problematika oxidačního stresu se mění na nitro-oxidační stres (30). Je obecně akceptováno, že fyziologické, případně mírně zvýšené hladiny NO jsou nezbytné pro život, poškozující je jen jeho nadměrná produkce. Nitro-stres poškozují zejména mitochondriální transportní řetězec s následným únikem elektronů a zvýšenou tvorbou kyslíkových radikálů. Takto vyvolaná mitochondriální dysfunkce má největší význam v zánětlivých a neurodegenerativních procesech a tímto způsobem v etiologii řady nemocí. Tyto poznatky otevírají další směr výzkumu, který přesouvá centrum pozornosti z neutralizace volných radikálů na procesy, které vedou k jejich zvýšené tvorbě (31).

Bylo prokázáno, že jak fyziologické, tak farmakologické dávky melatoninu významně snižují míru oxidačního stresu, přičemž hladiny melatoninu v krvi přímo korelují s antioxidačním potenciálem (32). Melatonin i jeho metabolity působí různými způsoby: nebezpečné radikály pohlcují a stimulují produkci různých enzymů, které směřují metabolismus chemických látek na tvorbu méně reaktivních produktů (např. superoxid dismutázy, glutathion peroxidázy a glutathion reduktázy), nebo indukují syntézu dalších antioxidantů (8). Melatonin nemá žádné pro-oxidační vlastnosti, je proto pokládán za terminální antioxidant (33). Tato detoxikace volných radikálů melatoninem přispívá ke snížení iniciace mutagenních poškození DNA, které jsou na začátku mnohastupňové blastogenní transformace buněk v karcinogenním procesu.

Melatonin a jeho metabolity jsou rovněž významnými regulátory hladin NO; neblokují jeho fyziologickou tvorbu, ale jen excesivní zvýšení jeho hladin. Tímto způsobem zabraňují dysfunkcím na mitochondriální

a buněčné úrovni a jejich následným klinickým projevům (31). Ukázalo se, že melatonin je účinnější než vitamin E, beta-karoten nebo vitamin C (29).

Melatonin se angažuje i v dalších fázích karcinogeneze: na tkáňové kultuře měl cytotoxický účinek na nádorové buňky (34). Ve studiích in vivo indukoval apoptózu v nádorové, ale ne ve zdravé tkáni, což vedlo k destrukci nádorových buněk (35).

Ovlivňuje estrogenní receptory a tímto mechanismem oslabuje stimulační aktivitu u steroidně souvisejících nádorů. Melatonin rovněž snižuje aktivitu enzymu aromatázy, pomocí něhož dochází k přeměně androgenů na estrogény (36). Toto zjištění má praktický význam vzhledem k tomu, že dvě třetiny nádorů prsu se u žen objevují v postmenopauzálním období, tedy při snížené produkci estrogenů. V tumorózní tkáni prsu jsou přitom nacházeny vysoké hladiny estrogenů (ve srovnání se zdravou tkání stejné osoby) a jejich přítomnost se vysvětluje extragonadální produkcí z androgenů prostřednictvím aktivity aromatázy. Vzhledem k tomu, že u starších osob je tvorba melatoninu nižší, lze teoreticky uvažovat, že profylaktická suplementace po menopauze by mohla přispět ke snížení incidence i progrese nádorů prsu (8).

V některých případech melatonin snižoval invazivní a metastatický potenciál nádorů. Redukoval příjem kyseliny linoleové buňkami mnoha typů zhoubných nádorů. Tato polynenasycená mastná kyselina je pokládána v karcinogenezi za růstový faktor, protože podporuje proliferaci a dělení neoplastických buněk (37).

Melatonin snižoval aktivitu enzymu telomerázy; ta je vysoká v nádorových buňkách, napomáhá ke stabilitě jejich poškozených chromozomů a tím zvyšuje odolnost nádorových buněk proti chemoterapeutikům (38).

Dalším významným faktorem v progresi nádorového bujení je endotelin 1, který několika způsoby, přímo či nepřímo, podporuje angiogenezi v tumorózní tkáni a tím zhoršuje prognózu onemocnění. Syntézu tohoto faktoru v krevních cévách melatonin rovněž inhibuje (39).

Ostatní zdravotní následky narušení biologických rytmů

Experimentální studie popisují souvislosti mezi narušením biologických rytmů a výskytem obezity, metabolického syndromu a diabetu II. typu (40). V experimentech zaměřených na tuto problematiku bylo zjištěno, že melatonin významně podporuje tvorbu tzv. hnědého tuku (41). Novější výzkum odhalil, že hnědý tuk spaluje velké množství energie a redukuje zásoby bílého tuku (42). Pokud se potvrdí, že noční osvětlení může přispívat k tvorbě bílého tuku bez příjmu kalorií, mohly by tyto výsledky mít velký praktický význam při léčbě obezity i nemocí, které s ní souvisejí (diabetes II. typu, kardiovaskulární a nádorová onemocnění aj.).

Antioxidační účinky melatoninu mají význam i v oblasti kardiovaskulárních onemocnění. Produkce volných radikálů bývá až extrémně zvýšena při obnovování prostopnosti ve tkáních postižených hypoxií (srdci, mozku i jiných orgánech); podání melatoninu prokazatelně snižovalo projevy buněčných poškození oxidačním stresem (8). Kromě toho za fyziologických podmínek dochází u lidí během noci k poklesu systolického i diastolického krevního tlaku, odpovídajícímu zvýšeným hladinám cirkulujícího melatoninu. Pokud je zvýšení noční syntézy melatoninu blokováno, krevní tlak se nemění (43).

Poruchy biologického rytmu tak mohou přispívat ke zvýšení výskytu kardiovaskulárních onemocnění nebo ke zrychlení jejich progresu (44).

Poškození nervových buněk volnými radikály je pokládáno za základní příčinu stařecké demence a Alzheimerovy choroby, při níž se kumulují amyloidní (stařecké) plaky vytvářející spletnice na nervových vláknech. V tvorbě plaků se účastní prekursor, jehož metabolismus může melatonin regulovat a tím inhibovat tvorbu amyloidních vláken (45). O souvislostech melatoninu s degenerativními onemocněními mozku svědčí to, že pacienti s Alzheimerovou chorobou mají výrazně nižší cirkulující hladiny melatoninu než jejich zdraví vrstevníci (46, 47).

Melatonin jako lék

Vzhledem k tomu, že melatonin má jen krátkou životnost, jsou jeho fyziologické funkce časově omezené. Může však být jako suplementum podáván orálně, sublinguálně, případně i jinými cestami. Úspěšně léčí u některých osob poruchy spánku a nespavost, zejména u pacientů s různými psychickými problémy a depresí (48, 49). Klinické studie naznačují, že také symptomy poruch pozornosti a hyperaktivity (ADHD-attention deficit hyperactivity disorders) a autismu se mírní při podávání melatoninu (50, 51). Má výrazné protizánětlivé účinky (31). Byly naznačeny i možnosti podávání melatoninu u kardiovaskulárních a nádorových onemocnění (viz výše), preventivně u starších osob. Není toxický, ani teratogenní, léčba melatoninem je laciná a bezpečná, případné vedlejší účinky se vyskytují zřídka a jsou jen marginální. Byly už vyvinuty a v experimentálních i klinických studiích úspěšně vyzkoušeny syntetické preparáty melatoninu s delším poločasem rozpadu: ve Francii (Servier, Suresnes Cedex) a Japonsku (Takeda Pharmaceuticals, Ramelteon) (7).

Nicméně odborníci se shodují na tom, že zásadní význam má dodržování správné životosprávy: pravidelnost režimu spánku a bdění, aktivita v ranních a dopoledních hodinách při vysoké intenzitě osvětlení (přirozeného či umělého) a naopak vyvarování se jasného světla v podvečerní a večerní době, pravidelné stravování (52).

Závěr

Melatonin, původně objevený jako hormon u ryb, později označený za hlavního regulátora cirkadiálních a sezonních biorytmů u obratlovců, včetně člověka, se dnes představuje jako látka mající mnoho různých účinků v organismu. Přestože naše znalosti o vlivu narušení biologických rytmů nevhodným osvětlením a dokonce i krátkodobou expozicí světlu během noční doby nejsou zdaleka úplné, výsledky dosavadních zkoumání naznačují široké možnosti prevence patologických následků poruch fylogeneticky navozených fyziologických pochodů založených na střídání dne a noci. Mnoho výzkumných týmů se věnuje této problematice na celém světě. Nicméně už při současných znalostech lze konstatovat, že zastavení trendů přesunu aktivity lidí do nočních hodin by mohlo mít příznivé dopady na zdraví populace a že melatonin má své široké uplatnění i v terapii. Primární prevence, zaměřená na omezení nočních směn a na vzdělávání široké veřejnosti o nebezpečích nočního bdění

a o prospěšnosti nočního spánku, je laciná, pro mnoho lidí samozřejmá a z hlediska podpory zdraví důležitá.

LITERATURA

1. Reuss S. The clock in the brain: anatomy of the mammalian circadian timing system. In: Peschke E, editor. Endokrinologie. Stuttgart/Leipzig: Verlag der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig; 2003. p. 9-48. (In German.)
2. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*. 2001 Aug 15;21(16):6405-12.
3. Panda S, Sato TK, Castrucci AM, Rollag MD, DeGrip WJ, Hogenesch JB, et al. Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science*. 2002 Dec 13;298(5601):2213-6.
4. Wood PA, Yang X, Hrushesky WJ. Clock genes and cancer. *Integr Cancer Ther*. 2009 Dec;8(4):303-8.
5. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Aug;4(8):649-61.
6. Reiter RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol*. 1991 Aug;79(1-3):C153-8.
7. Srinivasan V, Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, Brown GM. Melatonin agonists for treatment of sleep and depressive disorders. *J Exp Integr Med*. 2011;1(3):149-58.
8. Reiter RJ, Gultekin F, Flores LJ, Terron MP, Tan DX. Melatonin: Potential utility for improving public health. *TAF Prev Med Bull*. 2006;5(2):131-48.
9. Jasser SA, Blask DE, Brainard GC. Light during darkness and cancer: relationships in circadian photoreception and tumor biology. *Cancer Causes Control*. 2006 May;17(4):515-23.
10. Lincoln GA, Clarke IJ, Hut RA, Hazlerigg DG. Characterizing a mammalian circannual pacemaker. *Science*. 2006 Dec 22;314(5807):1941-4.
11. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: nature's most versatile biological signal? *FEBS J*. 2006 Jul;273(13):2813-38.
12. von Gall C, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res*. 2002 Jul;309(1):151-62.
13. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med*. 1995 Jan 5;332(1):6-11.
14. Brainard GC, Rollag MD, Hanifin JP. Photic regulation of melatonin in humans: ocular and neural signal transduction. *J Biol Rhythms*. 1997 Dec;12(6):537-46.
15. Reiter RJ, Tan DX, Sanchez-Barcelo E, Mediavilla MD, Gitto E, Korkmaz A. Circadian mechanisms in the regulation of melatonin synthesis: disruption with light at night and the pathophysiological consequences. *J Exp Integr Med*. 2011;1(1):13-22.
16. Poeggeler B. Melatonin, aging, and age-related diseases: perspectives for prevention, intervention, and therapy. *Endocrine*. 2005 Jul;27(2):201-12.
17. Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, et al. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *BMJ*. 2002 Sep 14;325(7364):567.
18. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. 1991 May;12(2):151-80.
19. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol*. 2005 Dec;40(12):911-25.

20. Rafnsson V, Tulinius H, Jónasson JG, Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control*. 2001 Feb;12(2):95-101.
21. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(13):2023-32.
22. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2006 Jan;17(1):108-11.
23. Harder B. Bright lights, big cancer. *Sci News*. 2006;169:8-10.
24. Erren TC, Reiter RJ. A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Dec;29(6):815-21.
25. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*. 2007 Dec;8(12):1065-6.
26. Cos S, Mediavilla D, Martínez-Campa C, González A, Alonso-González C, Sánchez-Barceló EJ. Exposure to light-at-night increases the growth of DMBA-induced mammary adenocarcinomas in rats. *Cancer Lett*. 2006 Apr 28;235(2):266-71.
27. Filipiński E, Li XM, Lévi F. Disruption of circadian coordination and malignant growth. *Cancer Causes Control*. 2006 May;17(4):509-14.
28. Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, Yamazaki S, Menaker M, Block GD. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr Biol*. 2006 Nov 7;16(21):R914-6.
29. Korkmaz A, Manchester LC. Reactive nitrogen species; devastating intracellular players and melatonin as a defender. *J Exp Integr Med*. 2011;1(2):63-65.
30. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):315-424.
31. Hardeland R. Melatonin and its metabolites as anti-nitrosating and anti-nitrating agents. *J Exp Integr Med*. 2011;1(2):67-81.
32. Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. Melatonin in walnuts: influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition*. 2005 Sep;21(9):920-4.
33. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med*. 2009 Jan-Feb;15(1-2):43-50.
34. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem*. 2002 Feb;2(2):113-32.
35. Sainz RM, Mayo JC, Rodríguez C, Tan DX, Lopez-Burillo S, Reiter RJ. Melatonin and cell death: differential actions on apoptosis in normal and cancer cells. *Cell Mol Life Sci*. 2003 Jul;60(7):1407-26.
36. Sánchez-Barceló EJ, Cos S, Mediavilla D, Martínez-Campa C, González A, Alonso-González C. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res*. 2005 May;38(4):217-22.
37. Sainz RM, Mayo JC, Tan DX, Lopez-Burillo S, Natarajan M, Reiter RJ. Antioxidant activity of melatonin in Chinese hamster ovarian cells: changes in cellular proliferation and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Mar 14;302(3):625-34.
38. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*. 1992 May;11(5):1921-9.
39. Boldrini L, Gisfredi S, Ursino S, Faviana P, Lucchi M, Melfi F, et al. Expression of endothelin-1 is related to poor prognosis in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer*. 2005 Dec;41(18):2828-35.
40. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDermott E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005 May 13;308(5724):1043-5.
41. Heldmaier G, Hoffmann K. Melatonin stimulates growth of brown adipose tissue. *Nature*. 1974 Jan 25;247(438):224-5.
42. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1518-25.
43. Cagnacci A, Cannolella M, Renzi A, Baldassari F, Arangino S, Volpe A. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens*. 2005 Dec;18(12 Pt 1):1614-8.
44. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin and cardiac pathophysiology. *Heart Metab*. 2009;44:31-4.
45. Poeggeler B, Miravalle L, Zagorski MG, Wisniewski T, Chyan YJ, Zhang Y, et al. Melatonin reverses the profibrillogenic activity of apolipoprotein E4 on the Alzheimer amyloid Abeta peptide. *Biochemistry*. 2001 Dec 11;40(49):14995-5001.
46. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res*. 2005 Apr;38(3):145-52.
47. Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch*. 2003 Aug;70(4):334-41.
48. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):41-50.
49. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Feb;21 Suppl 1:S25-9.
50. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):512-9.
51. Galli-Carminati G, Deriaz N, Bertschy G. Melatonin in treatment of chronic sleep disorders in adults with autism: a retrospective study. *Swiss Med Wkly*. 2009 May 16;139(19-20):293-6.
52. Illnerová H, Sumová A. Vnitřní časový systém. *Medicína pro praxi*. 2011;8(9):374-8.

Došlo do redakce: 2. 10. 2012

Přijato k tisku: 21. 1. 2013

Prof. MUDr. Draboslava Hrubá, CSc.

Ústav preventivního lékařství

LF Masarykovy univerzity

Kamenice 5

625 00 Brno

E-mail: hruba@med.muni.cz