

Актуальность дальнейших клинических исследований применения мелатонина в адъювантной онкотерапии

Е.П. Смородин

Департамент вирусологии и иммунологии, Национальный институт развития здоровья; Эстония, 11619 Таллинн, Хийу, 42

Контакты: Евгений Павлович Смородин jevgeni.smorodin@outlook.com

Обзор составлен на основании поиска в PubMed, Web of Science, Scopus и Google, который показал недостаток информации по клиническим исследованиям применения мелатонина (М) в онкологии, несмотря на многочисленные и многообещающие результаты экспериментов. В предварительных клинических исследованиях, выполненных группой P. Lissony, отмечается терапевтический потенциал М в качестве вспомогательного средства при химио-, лучевой терапии и иммунотерапии опухолей различной локализации. М смягчает токсическое действие стандартной терапии и, по наблюдениям авторов, повышает ее эффективность. Экзогенный М может быть востребован в качестве синхронизатора циркадного ритма для реабилитации и улучшения качества жизни больных, так как уменьшает дистресс и улучшает сон, а также в поддерживающей и паллиативной терапии. Онкостатическая активность М связана с влиянием: а) на гомеостаз и циркадные ритмы, б) воспаление, кооперацию иммунных клеток и продукцию цитокинов в микроокружении опухоли, в) экспрессию генов и сигнальные пути, связанные с ангиогенезом, пролиферацией и метастазированием, г) метаболизм, гипоксию и оксидативный стресс, д) апоптоз и резистентность к химио- и лучевой терапии. Обзор содержит следующие разделы: физиологические и фармакологические исследования, эпидемиологические исследования, клинические исследования, иммунорегуляторная роль М, экспериментальные исследования. В настоящее время востребованы рандомизированные и длительные клинические исследования гомогенных групп больных со II–III стадиями рака для статистической обработки информации по влиянию М на побочное действие стандартной терапии, динамику болезни, клинические параметры, а также на качество и продолжительность жизни после основного лечения.

Ключевые слова: мелатонин, адъювантная терапия рака

Для цитирования: Смородин Е.П. Актуальность дальнейших клинических исследований применения мелатонина в адъювантной онкотерапии. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(1):24–32.

Relevance of further clinical trials of the use of melatonin in adjuvant cancer therapy

Eugeny P. Smorodin

Department of Virology & Immunology, National Institute for Health Development; 42 Hiiu, Tallinn 11619, Estonia

Contacts: Eugeny Pavlovich Smorodin jevgeni.smorodin@outlook.com

The review was compiled from a PubMed, Web of Science, Scopus and Google search, which showed a lack of information on clinical studies of melatonin (M) in oncology, despite numerous and promising experimental results. In preliminary clinical studies carried out by P. Lissony and his co-authors, the therapeutic potential of M as an adjuvant in chemotherapy, radiation therapy and immunotherapy at different tumor localizations is noted. M alleviates the toxic effect of standard therapy and, according to the authors' observations, increases its effectiveness. Exogenous M can be in demand as a circadian rhythm synchronizer for rehabilitation and improvement of the quality of life of patients, because reduces distress and improves sleep, and in supportive and palliative therapy. Oncostatic activity of M is associated with the effect on: a) homeostasis and circadian rhythms, b) inflammation, cooperation of immunocytes and cytokine production in the tumor microenvironment, c) gene expression and signalling pathways associated with angiogenesis, proliferation and metastasis, d) metabolism, hypoxia and oxidative stress, e) apoptosis and resistance to chemotherapy and radiation therapy.

The review contains the following sections: physiological and pharmacological studies, epidemiological studies, clinical studies, the immunoregulatory role of melatonin, experimental studies. Currently, randomized and long-term clinical studies of homogeneous groups of patients with tumor stages II–III are in demand for statistical processing of information of the M influence on the side effects of standard therapy, on the dynamics of the disease, clinical parameters, as well as on the quality and duration of life after the main treatment.

Key words: melatonin, adjuvant cancer therapy

For citation: Smorodin E.P. Relevance of further clinical trials of the use of melatonin in adjuvant cancer therapy. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(1):24–32. (In Russ.).

Введение

В последние два десятилетия отмечается неуклонный рост публикаций, посвященных мелатонину (М). Многим он известен как гормон эпифиза, регулирующий циркадный ритм смены дня и ночи. Как универсальный синхронизатор биологических ритмов, М регулирует многие жизненно важные процессы в организме и продуцируется во всех органах и тканях. При старении выработка М уменьшается, и его рекомендуют принимать при нарушениях сна и циркадного ритма. Кроме оригинальных статей с рекомендациями использования М для профилактики заболеваний, связанных со старением, имеется множество обзоров (включая метаанализы). Критический многосторонний анализ обзоров на тему «Мелатонин и здоровье» представлен в статье P.P. Posadzki и соавт. [1]. Поиск в PubMed, Web of Science, Scopus и Google показал недостаток информации на тему клинического исследования М как адъюванта в терапии опухолей с преобладанием старых публикаций, тогда как количество публикаций о влиянии М на опухолевые клетки и на опухоли у животных «зашкаливает» и продолжает неуклонно расти. В некоторых современных обзорах приведены оптимистические экспериментальные данные, накопленные за многие годы, и отмечается их неадекватность клиническим исследованиям [2].

Физиологические и фармакологические исследования

Физиологические концентрации М в сыворотке крови, измеренные в ночное время суток у пожилых людей, составляют 0,10–0,51 нМ. При употреблении М в фармакологических дозах 0,4 и 4 мг его уровень возрастает до 1,75 и 17,24 нМ соответственно. Уровень М в тканях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) превышает таковой в крови в 10–100 раз [3, 4]. Экзогенный М безопасен и нетоксичен при кратковременном использовании в больших дозах, например при внутривенном введении в дозе 100 мг [5, 6]. Побочные действия, ограничения и противопоказания М описаны в медицинских справочниках. В целом М считается безопасным и хорошо переносимым при суточных дозах 0,15–12 мг, основным побочным действием

является дневная сонливость [7]. При пероральном введении его биодоступность варьирует от 9 до 33 % и составляет приблизительно 15 %. М проникает через слизистые оболочки носа и рта, при этом способе введения его биодоступность значительно возрастает [8, 9].

Эпидемиологические исследования

Как известно, эпифиз вырабатывает М ночью, а свет тормозит продукцию М. Световое загрязнение и циркадные нарушения, связанные с работой или стилем жизни, могут быть одной из причин увеличения риска онкологических заболеваний [10, 11]. Исследования, показывающие связь низкого уровня М в сыворотке крови с риском развития рака, по большей части проводились для гормонозависимых опухолей. Так, было показано, что женщины с низким уровнем М ($\leq 0,17$ нМ), а также имеющие полиморфизм гена, кодирующего рецептор МТ₂, подвержены высокому риску развития рака молочной железы. Однако связь уровня М-метаболита (6-сульфатоксимелатонин) в моче и риска развития рака не подтвердилась. У мужчин низкий уровень М-метаболита в моче связан с повышенным риском рака предстательной железы. Эпидемиологические исследования нуждаются в унификации в связи с циркадным изменением уровня М [12]. Онкологические больные испытывают дистресс и нарушение циркадных ритмов, что способствует опухолевой прогрессии через механизмы нейроиммунорегуляции. Системное влияние дистресса на организм вызывает истощение его ресурсов и иммуносупрессию. М регулирует широкий спектр физиологических функций и противодействует стрессу, связанному с нарушением циркадных ритмов и изменением гормонального фона. Десинхронизация циркадных ритмов и нарушение сна негативно отражаются на суточных колебаниях уровня М. Уровень М в сыворотке крови значительно коррелировал с самооценкой качества сна и психометрическими профилями депрессии у пациентов с раком молочной железы [13]. У пациентов с раком полости рта значительно снижен уровень М в сыворотке крови, и это имеет прогностическое значение [14].

Клинические исследования

В литературе приведены результаты исследований, в основном при участии группы соавторов P. Lissoni, которые были выполнены на небольших группах пациентов с различной локализацией опухолей: немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), рак ЖКТ, почки, предстательной железы, молочной железы, яичника, меланомы и глиобластомы. Их первые работы были опубликованы еще в 90-е годы прошлого века. В испытании принимали участие пациенты с метастатическими опухолями. Так, М совместно с химиотерапией (ХТ) был испытан на 370 пациентах с НМКРЛ и опухолями ЖКТ. Двух- и 5-летняя выживаемость пациентов достоверно увеличивалась по сравнению с ХТ без М [15, 16]. В опубликованных работах пациенты принимали М перорально в суточных дозах 10–40 мг, а в последних исследованиях – в дозе 100 мг, которая, по мнению авторов, является более эффективной [17]. Таким образом, вопрос об оптимальных дозах М остается открытым. Пероральный способ введения М не является оптимальным, так как имеет низкую биодоступность и индивидуальную вариабельность (см. выше о физиологических и фармакологических исследованиях).

Результаты предварительных и фрагментированных исследований, выполненных группой соавторов P. Lissoni, заслуживают всестороннего внимания. У авторов было мало последователей, которые могли бы подтвердить или опровергнуть их результаты своими публикациями. Так, в пилотном исследовании В. Neri и соавт. (гетерогенная группа из 31 пациента с прогрессирующими и устойчивыми к терапии солидными опухолями различной локализации) после назначения М отмечается стабилизация заболевания у 39 % испытуемых, улучшение общего самочувствия пациентов и снижение уровня циркулирующего интерлейкина-6 [18]. В других исследованиях отмечено, что М не оказывал положительного действия в группе пациентов с солидными опухолями и метастазами в мозг, получавших лучевую терапию (ЛТ) мозга. Распределение выживаемости не отличалось от такового исторического контроля пациентов. Медианы выживаемости были в пределах 2,8–4,1 мес [19]. А. Sookprasert и соавт. не подтвердили влияние М на выживаемость и частоту побочных эффектов у пациентов с распространенной формой НМКРЛ, получающих ХТ, хотя и наблюдали лучшие показатели качества жизни в группе, получавшей М. Авторы отмечают, что необходимы исследования на ранних стадиях рака и в течение более длительного периода времени с большим размером выборки, так как в их исследовании принимали участие пациенты с потенциально плохим прогнозом с медианой выживаемости 7,3 мес [20]. Результаты других испытаний (NCT01557478, NCT02454855) пока не опубликованы.

Подробнее о клинических исследованиях можно прочитать в обзорных метаанализах [21, 22]. Одной из причин противоречивых результатов исследований может быть значительная вариабельность биодоступности М при пероральном способе его применения, которая может быть еще более увеличенной у пациентов. Пероральное введение М через слизистую оболочку потенциально может быть клинически более значимым путем введения, если требуется системный эффект [8, 9]. В приведенных исследованиях пациенты принимали М вечером или в темное время суток, чтобы не нарушился циркадный ритм. Время суток также может иметь значение для проявления онкостатической активности М [19], особенно если исследуется комбинация с ХТ. Другие причины расхождений: гетерогенность исследований, краткосрочные наблюдения, обусловленные терминальными стадиями рака, и небольшие выборки.

Исследователи группы P. Lissoni рассматривают онкостатический эффект М с точки зрения влияния на иммунный статус пациентов через психонейроэндокринную регуляцию цитокинов и иммунокомпетентных клеток [23, 24]. Так, М, введенный совместно с интерлейкином-2, улучшает терапевтический эффект последнего, увеличивая количество лимфоцитов и эозинофилов. Эта комбинация увеличивает продолжительность жизни пациентов с устойчивыми к терапии метастатическими опухолями [25–28]. Кроме того, исследователи отмечают, что стандартная ХТ опухолей совместно с М вызывает регрессию опухолей в большей мере, чем без него [15, 16, 29]. М мог бы быть востребован как адъювант при ХТ, так как, по некоторым данным, он уменьшает частоту нейротоксичности, астении, тромбоцитопении, лимфоцитопении и других побочных эффектов; для реабилитации после ХТ и ЛТ, а также в поддерживающем и паллиативном лечении [21, 22, 30, 31]. Согласно результатам других авторов, М не уменьшал частоту нейтропении и инфекций и не влиял на уровень гемоглобина и количество тромбоцитов у пациентов с В-клеточной лимфомой, получающих ХТ [32]. Исследование на 20 пациентах с неоперабельным раком легкого, получающих ХТ, показало, что М в дозе 40 мг/сут в течение 21 дня не защищает от нейтропении и тромбоцитопении. К сожалению, в работе не представлены другие гематологические показатели [33]. Следует отметить, что позитивное влияние М на выживаемость пациентов при совместном использовании с ХТ требует более убедительных доказательств при длительных рандомизированных исследованиях более гомогенных групп и с большим числом испытуемых. В большинстве работ, выполненных группой P. Lissoni, оценивалась 1-летняя выживаемость, а испытания М на пациентах с более ранними стадиями рака не проводились.

Предварительные исследования показывают, что М снижает частоту побочных эффектов и осложнений ХТ и ЛТ. Так, у пациентов, получавших М во время ХТ таксанами, снижалась частота нейропатии [34]. При лучшей переносимости в комбинации с М могли бы быть назначены более эффективные дозы либо непрерывные и пролонгированные курсы терапии [29, 31, 35]. В этом отношении М рассматривается как альтернатива (или дополнение) кортикостероидам или опиоидам, которые, в отличие от М, оказывают иммуносупрессивное действие. Кроме того, М может быть альтернативой бензодиазепиновому анксиолитику алпразоламу при хирургических процедурах [36]. М также может быть востребован в качестве вспомогательной терапии, улучшающей качество жизни больных, так как бессонница, тревожность, беспокойство, депрессия, боль и другие симптомы сопутствуют онкологическим заболеваниям [37–39].

Мелатонин деацетируется в эпифизе, образуя 5-метокситриптамиин (5-МТ). 5-МТ известен как радиозащитный фармпрепарат под названием мексамин. Совместно испытанные в клинике М и 5-МТ эффективнее задерживали прогрессию рака, чем М [40, 41]. Более того, как М, так и 5-МТ, значительно снижали связанные с ХТ токсические эффекты, а именно тромбоцитопению и нейротоксичность. Предполагается, что 5-МТ также может быть эффективным в сочетании с ХТ [42]. Совместно М (100 мг/сут), 5-МТ и пинолин были испытаны на 212 пациентах в качестве паллиативной терапии. Стабилизация болезни была достигнута у 45 % пациентов с объективной регрессией опухоли у 8 %. Одно- и 5-летняя выживаемость была достигнута у 46 и 11 % пациентов соответственно. Это предварительное исследование показывает, что эндокринная заместительная терапия гормонами эпифиза может представлять собой новую нетоксичную и недорогую терапию, улучшающую выживаемость и качество жизни пациентов [43].

Иммунорегуляторная роль мелатонина

Иммунокомпетентные клетки продуцируют М и экспрессируют его рецепторы, а сам М влияет на их кооперацию и продукцию цитокинов [44]. М может стимулировать иммунную систему или оказывать противовоспалительное действие в зависимости от условий [45, 46]. М участвует в активации и дифференцировке Т-клеток, таких как хелперы Th17, регуляторные Tregs и Т-клетки памяти. Влияние М на Т-клетки опосредовано через мембранные и ядерные рецепторы, а также через рецепторнезависимые пути [47]. М мало влияет на Treg-клетки в нормальных условиях, но снижает их количество при иммуносупрессии. М стимулирует функциональную активность эффекторных Т-клеток в иммуносупрессивных состояниях, но подавляет их активность при обострении иммунных ответов, усиливая ответы Treg-клеток [47].

Известно, что иммунный статус в опухолевом микроокружении влияет на дальнейшее развитие опухоли. Так, инфильтрация опухоли Т-клетками (Th1, цитотоксические CD8 и CD4, Т-клетки памяти) связана с благоприятным прогнозом, тогда как инфильтрацию клетками Th17 и Tregs связывают как с хорошим, так и с плохим прогнозом [48–50]. Онкостатический эффект М может быть опосредован активацией и дифференцировкой Т-клеток, а также ослаблением активности Tregs и опухолеассоциированных фибробластов. М может косвенно снижать продукцию Tregs при иммуносупрессии и воспалении, например ингибируя функцию макрофагов или другими путями [10, 24, 47, 51]. Регулирование статуса иммуносупрессии в опухолевом микроокружении М может быть также опосредовано через экзосомы опухолевого происхождения. Экзосомы увеличивают экспрессию на макрофагах лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) и продукцию воспалительных цитокинов, тогда как экзосомы, обработанные М, оказывают противоположное действие [52].

В зависимости от условий М может как усиливать, так и ослаблять воспаление, влияя на продукцию цитокинов макрофагами [46]. Как показывают предварительные клинические исследования, М увеличивает количество лимфоцитов и уменьшает количество моноцитов в крови, т.е. увеличивает прогностически значимое в онкологии отношение лимфоциты/моноциты. Это позитивное влияние может усиливать терапевтический потенциал при иммунотерапии опухолей [53, 54].

Таким образом, онкостатический эффект экзогенного М может быть обусловлен поддержанием гомеостаза иммунной системы и его влиянием на дисбаланс иммунокомпетентных клеток и продукцию цитокинов в опухолевом микроокружении, что препятствует условиям избегания иммунного надзора.

Экспериментальные исследования

Как известно, динамика опухолевой прогрессии связана с мутациями, геномной нестабильностью и нарушением регуляции сигнальных путей и метаболизма, а также с адаптацией к условиям оксидативного и метаболического стресса, гипоксии, ацидоза и энергетического дефицита. Высокая гетерогенность популяций, пластичность, способность к самообновлению и многочисленные механизмы адаптации помогают опухолевым клеткам избегать иммунного надзора, становиться резистентными к ХТ, ЛТ и апоптозу, а также распространяться по организму, создавая метастатические ниши. М способен тормозить рост опухолей, влияя на жизнеспособность опухолевых клеток. Онкостатическое действие М на различные опухолевые клетки при фармакологически приемлемых для человека концентрациях (1–100 нМ) является показателем его высокой активности *in vitro*,

но в экспериментах на животных вводимые дозы М в основном превышали приемлемые дозы [1, 2, 12]. Например, приемлемые для человека дозы М исследовали на мышах с трансгенной аденокарциномой предстательной железы. М понижал уровень маркеров пролиферации, подавлял рост и значительно увеличивал процент клеток умеренно и высокодифференцированной карциномы, уменьшая процент клеток низкодифференцированной карциномы [55]. М в наномолярных концентрациях ингибировал ангиогенез и замедлял рост ксенотрансплантата раковых клеток предстательной железы человека [56].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что М ингибирует пролиферацию, ангиогенез и метастазирование разных видов опухолевых клеток человека и усиливает их апоптоз, влияя на сигнальные пути. В опухолях при гипоксии М ингибирует ангиогенез, тогда как при физиологических процессах и неопухолевых заболеваниях, например при язве желудка, М способствует ангиогенезу. Влияние М на неоваскуляризацию в основном связано с регуляцией фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецепторов [2, 57, 58]. Среди молекулярных механизмов, посредством которых М препятствует метастазированию, рассматривается его влияние на модуляцию межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия, ремоделирование внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами, реорганизацию цитоскелета, эпителиально-мезенхимальный переход (epithelial-mesenchymal transition) и ангиогенез [57]. Ингибирование миграции, инвазивности и метастазирования отмечено также по его влиянию на экспрессию молекул клеточной адгезии и протеинкиназ [2, 59].

В некоторых работах отмечается онкостатический эффект М и его способность сохранять гомеостаз в нормальных клетках. Например, в исследованиях на различных клеточных линиях рака предстательной железы показано подавление пролиферации опухолевых клеток путем ингибирования SIRT1 (NAD-зависимая гистондеацетилаза) без влияния на нормальные клетки [55]. Интересно, что при хроническом воздействии на клетки рака предстательной железы низких концентраций М (10–100 нМ) также наблюдался антипролиферативный эффект. В присутствии М в раковых клетках, в том числе и в резистентных к терапии, запускается программа апоптоза, при этом повышается их чувствительность к ХТ и ЛТ [2, 12]. Однако М может защищать нормальные клетки от апоптоза, например нейроны, Т-клетки и кардиомиоциты [1, 45, 59, 60]. М способен защищать нормальные клетки от токсического действия ХТ и ЛТ [2, 60]. Так, из результатов метаанализов следует, что М защищает от вызванной ХТ нефротоксичности и кардиотоксичности [61, 62]. Вместе с тем в некоторых исследованиях отмечается

повышенная эффективность противоопухолевых препаратов и ЛТ при их комбинации с М [63, 64].

Мелатонин ингибирует экспрессию генов и сигнальные пути, активирующие возникновение раковых стволовых клеток, способствуя их апоптозу и дифференцировке [65, 66]. Однако для мезенхимальных стволовых клеток он является защитным агентом, снижающим их гибель в условиях оксидативного стресса. М может стимулировать их пролиферацию, самообновление, а также высвобождение и экспрессию митогенных и ростовых факторов, например экспрессию VEGF. Кроме того, М влияет на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток. Он стимулирует остеогенез, нейрогенез и ангиогенез, уменьшая апоптоз в условиях ишемии, но ингибирует адипогенез [67].

Как известно, в условиях оксидативного стресса отмечается повышенная пролиферация раковых клеток и уклонение от апоптоза. М противодействует оксидативному стрессу посредством разных механизмов, индуцируя активность антиоксидантных ферментов [59, 68]. Благодаря этим механизмам, М предотвращает генотоксическое и канцерогенное действие оксидативного стресса и поддерживает функцию и выживание нормальных клеток.

Одним из механизмов онкостатического эффекта М может быть его регуляторное влияние на часовые гены циркадного молекулярного осциллятора. Некоторые часовые гены описаны как опухолевые супрессоры. Дисбаланс в экспрессии часовых генов и десинхронизация ритмов связаны с возникновением и прогрессией опухолей, а также с негативным прогнозом больных раком. Этот малоизученный механизм регуляции поможет интерпретировать различное влияние М на функционирование нормальных и опухолевых клеток [69–71].

Заключение

Как известно, комбинированная онкотерапия с многоцелевым действием, по сравнению с монотерапией, имеет явные преимущества и большие перспективы. Некоторые фармпрепараты и их комбинации, перенацеленные на онкотерапию, действуют через эпигенетические механизмы на разные сигнальные и метаболические пути раковых клеток, вызывая состояние покоя, дифференцировку или коммуникативное перепрограммирование (anakinosis) [72]. В результате в опухолевом микроокружении может быть изменен гомеостатический дисбаланс, способствующий развитию опухоли, и тем самым приостановлено ее развитие. М участвует во многих жизненно важных клеточных функциях и влияет на эпигенетические механизмы, экспрессию генов и сигнальные пути, связанные с возникновением и прогрессией опухолей, и рассматривается как один из модуляторов транскрипции,

способных влиять на опухолевый гомеостаз [73, 74]. Совместно с другими препаратами природного происхождения, нацеленными на опухолевые мишени, М имеет высокую комплементарность [75].

Суммируя вышеизложенное, можно охарактеризовать актуальность дальнейших клинических исследований М в качестве вспомогательного средства для онкотерапии на основании опубликованных результатов:

- Стимулирование защитной функции организма при побочном токсическом действии ХТ и повреждающем действии ЛТ (клинические испытания, *in vivo*).
- Противовоспалительное действие, регуляторное влияние на иммунную систему и использование М в комбинации с иммунотерапией (клинические испытания, *in vivo*).
- Позитивное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, улучшение сна и качества жизни, нормализация циркадного ритма (клинические испытания).
- Усиление эффекта ХТ и ЛТ, повышение чувствительности к терапии резистентных опухолевых клеток (*in vitro*, *in vivo*).
- Влияние М на гематологические и биохимические параметры, включая уровень опухолевых маркеров (клинические испытания).

Таким образом, благодаря многофакторному положительному влиянию на организм и отсутствию токсичности, М заслуживает дальнейших клинических испытаний в качестве адъюванта. М увеличивал продолжительность жизни и ее качество в предварительных исследованиях на относительно небольших группах пациентов с терминальными стадиями (фазы испытаний I–II).

Остается неизученным прогностическое влияние М в более гомогенных группах со стадиями рака II–III, а также при его длительном употреблении после основного лечения в индивидуально подобранных повышенных дозах. М мог бы назначаться пациентам при нарушении сна с последующей регистрацией возможного эффекта на динамику заболевания. Некоторые пациенты, принимающие безрецептурный М самостоятельно для улучшения засыпания, также могут соответствовать критериям включения в исследования. Автор этих строк охотно примет участие как в описании индивидуальных клинических наблюдений, так и в создании выборок для статистического анализа влияния М на клинические параметры и выживаемость. Автор планирует в будущем опубликовать клинический случай длительного постоперационного использования М с описанием его влияния на клинические параметры и качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Posadzki P.P., Bajpai R., Kyaw B.M. et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med* 2018;16(1):18. DOI: 10.1186/s12916-017-1000-8. PMID: 29397794.
- Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Tan D.X. et al. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci* 2017;18(4):843. DOI: 10.3390/ijms18040843. PMID: 28420185.
- Gooneratne N.S., Edwards A.Y., Zhou C. et al. Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults. *J Pineal Res* 2012;52(4):437–45. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00958.x. PMID: 22348451.
- Esteban-Zubero E., López-Pingarrón L., Alatorre-Jiménez M.A. et al. Melatonin's role as a co-adjutant treatment in colonic diseases. *Life Sci* 2017;170:72–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.031. PMID: 27919824.
- Andersen L.P., Gögenur I., Rosenberg J. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig* 2016;36(3):169–75. DOI: 10.1007/s40261-015-0368-5. PMID: 26692007.
- Andersen L.P., Werner M.U., Rosenkilde M.M. et al. Pharmacokinetics of high-dose intravenous melatonin in humans. *J Clin Pharmacol* 2016;56(3):324–9. DOI: 10.1002/jcph.592. PMID: 26184078.
- Besag F.M.C., Vasey M.J., Lao K.S.J. et al. Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2019;33:1167–86. DOI: 10.1007/s40263-019-00680-w. PMID: 31722088.
- Harpøe N.G., Andersen L.P., Gögenur I. et al. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(8):901–9. DOI: 10.1007/s00228-015-1873-4. PMID: 26008214.
- Zetner D., Andersen L.P., Rosenberg J. Pharmacokinetics of alternative administration routes of melatonin: a systematic review. *Drug Res (Stuttg)* 2016;66(4):169–73. DOI: 10.1055/s-0035-1565083. PMID: 26514093.
- Giudice A., Crispo A., Grimaldi M. et al. The Effect of Light Exposure at Night (LAN) on Carcinogenesis via Decreased Nocturnal Melatonin Synthesis. *Molecules* 2018;23(6):1308. DOI: 10.3390/molecules23061308. PMID: 29844288.
- Liu W., Zhou Z., Dong D. et al. Sex Differences in the Association between Night Shift Work and the Risk of Cancers: A Meta-Analysis of 57 Articles. *Dis Markers* 2018;2018:7925219. DOI: 10.1155/2018/7925219. PMID: 30598709.
- Li Y., Li S., Zhou Y. et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget* 2017;8(24):39896–921. DOI: 10.18632/oncotarget.16379. PMID: 28415828.
- Zaki N.F., Sabri Y.M., Farouk O. et al. Depressive Symptoms, Sleep Profiles and Serum Melatonin Levels in a Sample of Breast Cancer Patients. *Nat Sci Sleep* 2020;12:135–49. DOI: 10.2147/NSS.S206768. PMID: 32104121.
- Stanciu A.E., Zamfir-Chiru-Anton A., Stanciu M.M. et al. Clinical significance of serum melatonin in predicting the severity of oral squamous cell carcinoma.

- Oncol Lett 2020;19(2):1537–43.
DOI: 10.3892/ol.2019.11215.
PMID: 31966079.
15. Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. *Pathol Biol (Paris)* 2007;55(3–4):201–4. DOI: 10.1016/j.patbio.2006.12.025. PMID: 17446010.
 16. Lissoni P, Chillelli M., Villa S. et al. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res* 2003;35(1):12–5. DOI: 10.1034/j.1600-079x.2003.00032.x. PMID: 12823608.
 17. Lissoni P, Messina G., Lissoni A. et al. The psychoneuroendocrine-immunotherapy of cancer: Historical evolution and clinical results. *J Res Med Sci* 2017;22:45. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_255_16. PMID: 28567065.
 18. Neri B., de Leonardis V., Gemelli M.T. et al. Melatonin as biological response modifier in cancer patients. *Anticancer Res* 1998;18(2B):1329–32. PMID: 9615811.
 19. Berk L., Berkey B., Rich T. et al. Randomized phase II trial of high-dose melatonin and radiation therapy for RPA class 2 patients with brain metastases (RTOG 0119). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):852–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.012. PMID: 17418968.
 20. Sookprasert A., Johns N.P., Phunmanee A. et al. Melatonin in patients with cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anticancer Res* 2014;34(12):7327–37. PMID: 25503168.
 21. Seely D., Wu P., Fritz H. et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther* 2012;11(4):293–303. DOI: 10.1177/1534735411425484. PMID: 22019490.
 22. Wang Y., Wang P., Zheng X., Du X. Therapeutic strategies of melatonin in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:7895–908. DOI: 10.2147/OTT.S174100. PMID: 30510430.
 23. Lissoni P. A reinterpretation of the pathogenesis and cure of cancer according to the psychoneuroimmunological discoveries. *Methods Mol Biol* 2012;934:183–92. DOI: 10.1007/978-1-62703-071-7_10. PMID: 22933147.
 24. Vigoré L., Messina G., Brivio F. et al. Psychoneuroendocrine modulation of regulatory T lymphocyte system: in vivo and in vitro effects of the pineal immunomodulating hormone melatonin. *In Vivo* 2010;24(5):787–9. PMID: 20952751.
 25. Lissoni P., Barni S., Tancini G. et al. A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma. *Br J Cancer* 1994;69(1):196–9. DOI: 10.1038/bjc.1994.34. PMID: 8286206.
 26. Lissoni P., Rovelli F., Porro G. et al. Treatment of Advanced Cancer related Lymphocytopenia: Comparison among the Effects of Subcutaneous Low-dose Interleukin-2, High-dose Pineal Hormone Melatonin and Checkpoint Inhibitors. *J Cancer Res Oncobiol* 2018;1(3):112. DOI: 10.31021/jcro.20181112.
 27. Lissoni P. Modulation of anticancer cytokines IL-2 and IL-12 by melatonin and the other pineal indoles 5-methoxytryptamine and 5-methoxytryptophol in the treatment of human neoplasms. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:560–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05421.x. PMID: 11268384.
 28. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L. et al. Neuroimmunomodulation in medical oncology: application of psychoneuroimmunology with subcutaneous low-dose IL-2 and the pineal hormone melatonin in patients with untreatable metastatic solid tumors. *Anticancer Res* 2008;28(2B):1377–81. PMID: 18505083.
 29. Cerea G., Vaghi M., Ardizzoia A. et al. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low-dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5-fluorouracil-containing combinations. *Anticancer Res* 2003;23(2C):1951–4. PMID: 12820485.
 30. Lissoni P., Barni S., Mandalà M. et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *Eur J Cancer* 1999;35(12):1688–92. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00159-8. PMID: 10674014.
 31. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care Cancer* 2002;10(2):110–6. DOI: 10.1007/s005200100281. PMID: 11862501.
 32. Sarma A., Rodriguez M.A., Cabanillas F. et al. A randomized trial of CHOP chemotherapy with or without melatonin in patients with favourable prognosis large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(14):8066. DOI: 10.1200/jco.2004.22.90140.8066.
 33. Ghielmini M., Pagani O., de Jong J. et al. Double-blind randomized study on the myeloprotective effect of melatonin in combination with carboplatin and etoposide in advanced lung cancer. *Br J Cancer* 1999;80(7):1058–61. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690463. PMID: 10362116.
 34. Nahleh Z., Pruemer J., Lafollette J., Sweany S. Melatonin, a promising role in taxane-related neuropathy. *Clin Med Insights Oncol* 2010;4:35–41. DOI: 10.4137/cmo.s4132. PMID: 20567633.
 35. Onseng K., Johns N.P., Khuayjarernpanishk T. et al. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med* 2017;23(12):957–63. DOI: 10.1089/acm.2017.0081. PMID: 28657801.
 36. Khare A., Thada B., Jain N. et al. Comparison of Effects of Oral Melatonin with Oral Alprazolam used as a Premedicant in Adult Patients Undergoing Various Surgical Procedures under General Anesthesia: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Study. *Anesth Essays Res* 2018;12(3):657–62. DOI: 10.4103/aer.AER_90_18. PMID: 30283171.
 37. Innominato P.F., Lim A.S., Palesh O. et al. The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. *Support Care Cancer* 2016;24(3):1097–105. DOI: 10.1007/s00520-015-2883-6. PMID: 26260726.
 38. Palmer A.C.S., Zortea M., Souza A. et al. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy: effects on cognition, sleep and depressive symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2020;15(4):e0231379. DOI: 10.1371/journal.pone.0231379. PMID: 32302347.
 39. Palmer A.C.S., Souza A., Dos Santos V.S. et al. The Effects of Melatonin on the Descending Pain Inhibitory System and Neural Plasticity Markers in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Front Pharmacol* 2019;10:1382. DOI: 10.3389/fphar.2019.01382. PMID: 31824318.
 40. Lissoni P., Rovelli F., Frassinetti A. et al. Oncostatic activity of pineal neuroendocrine treatment with the pineal indoles melatonin and 5-methoxytryptamine in untreatable metastatic cancer patients progressing on melatonin alone. *Neuro Endocrinol Lett* 2000;21(4):319–23. PMID: 11455367.

41. Lissoni P., Messina G., Rovelli F. Cancer as the main aging factor for humans: the fundamental role of 5-methoxy-tryptamine in reversal of cancer-induced aging processes in metabolic and immune reactions by non-melatonin pineal hormones. *Curr Aging Sci* 2012;5(3):231–5. DOI: 10.2174/1874609811205030010. PMID: 23451999.
42. Lissoni P. Biochemotherapy with immunomodulating pineal hormones other than melatonin: 5-methoxytryptamine as a new oncostatic pineal agent. *Pathol Biol (Paris)* 2007;55(3–4):198–200. DOI: 10.1016/j.patbio.2006.12.008. PMID: 17451889.
43. Lissoni P., Rovelli F., Brivio F. et al. Five year-survivals with high-dose melatonin and other antitumor pineal hormones in advanced cancer patients eligible for the only palliative therapy. *Res J Oncol* 2018;2(1):2.
44. Moradkhani F., Moloudizargari M., Fallah M. et al. Immunoregulatory role of melatonin in cancer. *J Cell Physiol* 2020;235(2):745–57. DOI: 10.1002/jcp.29036. PMID: 31270813.
45. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sánchez N. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* 2013;14(4):8638–83. DOI: 10.3390/ijms14048638. PMID: 23609496.
46. Hardeland R. Aging, Melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks. *Int J Mol Sci* 2019;20(5). DOI: 10.3390/ijms20051223. PMID: 30862067.
47. Ren W., Liu G., Chen S. et al. Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *J Pineal Res* 2017;62(3):10.1111/jpi.12394. DOI: 10.1111/jpi.12394. PMID: 28152213.
48. Guo L., Wang C., Qiu X. et al. Colorectal Cancer Immune Infiltrates: Significance in Patient Prognosis and Immunotherapeutic Efficacy. *Front Immunol* 2020;11:1052. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01052. PMID: 32547556.
49. Najafi S., Mirshafiey A. The role of T helper 17 and regulatory T cells in tumor microenvironment. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2019;41(1):16–24. DOI: 10.1080/08923973.2019.1566925. PMID: 30714422.
50. Zhuo C., Xu Y., Ying M. et al. FOXP3+ Tregs: heterogeneous phenotypes and conflicting impacts on survival outcomes in patients with colorectal cancer. *Immunol Res* 2015;61(3):338–47. DOI: 10.1007/s12026-014-8616-y. PMID: 25608795.
51. Mortezaee K., Potes Y., Mirtavoos-Mahyari H. et al. Boosting immune system against cancer by melatonin: A mechanistic viewpoint. *Life Sci* 2019;238:116960. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116960. PMID: 31629760.
52. Cheng L., Liu J., Liu Q. et al. Exosomes from Melatonin Treated Hepatocellularcarcinoma Cells Alter the Immunosuppression Status through STAT3 Pathway in Macrophages. *Int J Biol Sci* 2017;13(6):723–34. DOI: 10.7150/ijbs.19642. PMID: 28655998.
53. Guo Y.H., Sun H.F., Zhang Y.B. et al. The clinical use of the platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic predictors in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(12):20011–24. DOI: 10.18632/oncotarget.15311. PMID: 28212553.
54. Lissoni P., Messina G., Borsotti G. et al. Modulation of Immune and Anti-Tumor Effects of Cancer Immunotherapy With Anti-Pd-1 Monoclonal Antibodies by the Pineal Hormone Melatonin: Preliminary Clinical Results. *J Immuno Allerg* 2020;1(1):1–6. DOI: 10.37191/Mapsci-2582-6549-1(1)-005.
55. Jung-Hynes B., Schmit T.L., Reagan-Shaw S.R. et al. Melatonin, a novel Sirt1 inhibitor, imparts antiproliferative effects against prostate cancer in vitro in culture and *in vivo* in TRAMP model. *J Pineal Res* 2011;50(2):140–9. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00823.x. PMID: 21062352.
56. Paroni R., Terraneo L., Bonomini F. et al. Antitumor activity of melatonin in a mouse model of human prostate cancer: relationship with hypoxia signalling. *J Pineal Res* 2014;57(1):43–52. DOI: 10.1111/jpi.12142. PMID: 24786921.
57. Su S.C., Hsieh M.J., Yang W.E. et al. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2017;62(1):10. DOI: 10.1111/jpi.12370. PMID: 27706852.
58. Ma Q., Reiter R.J., Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis* 2020;23(2):91–104. DOI: 10.1007/s10456-019-09689-7. PMID: 31650428.
59. Lo Sardo F., Muti P., Blandino G., Strano S. Melatonin and Hippo Pathway: Is There Existing Cross-Talk? *Int J Mol Sci* 2017;18(9):1913. DOI: 10.3390/ijms18091913. PMID: 28878191.
60. Li H.R., Wang C., Sun P. et al. Melatonin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity through preservation of YAP expression. *J Cell Mol Med* 2020;24(6):3634–46. DOI: 10.1111/jcmm.15057. PMID: 32068341.
61. Haghi-Aminjan H., Farhood B., Rahimifard M. et al. The protective role of melatonin in chemotherapy-induced nephrotoxicity: a systematic review of non-clinical studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(9):937–50. DOI: 10.1080/17425255.2018.1513492. PMID: 30118646.
62. Najafi M., Hooshangi Shayesteh M.R., Mortezaee K. et al. The role of melatonin on doxorubicin-induced cardiotoxicity: A systematic review. *Life Sci* 2020;241:117173. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117173. PMID: 31843530.
63. Ma Z., Xu L., Liu D. et al. Utilizing Melatonin to Alleviate Side Effects of Chemotherapy: A Potentially Good Partner for Treating Cancer with Ageing. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:6841581. DOI: 10.1155/2020/6841581. PMID: 32566095.
64. Farhood B., Goradel N.H., Mortezaee K. et al. Melatonin as an adjuvant in radiotherapy for radioprotection and radiosensitization. *Clin Transl Oncol* 2019;21(3):268–79. DOI: 10.1007/s12094-018-1934-0. PMID: 30136132.
65. Maroufi N.F., Vahedian V., Hemati S. et al. Targeting cancer stem cells by melatonin: Effective therapy for cancer treatment. *Pathol Res Pract* 2020;216(5):152919. DOI: 10.1016/j.prp.2020.152919. PMID: 32171553.
66. Koçak N., Dönmez H., Yildirim İ.H. Effects of melatonin on apoptosis and cell differentiation in MCF-7 derived cancer stem cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2018;64(12):56–61. PMID: 30301504.
67. Hu C., Li L. Melatonin plays critical role in mesenchymal stem cell-based regenerative medicine *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):13. DOI: 10.1186/s13287-018-1114-8. PMID: 30635065.
68. Vriend J., Reiter R.J. The Keap1-Nrf2-antioxidant response element pathway: a review of its regulation by melatonin and the proteasome. *Mol Cell Endocrinol* 2015;401:213–20. DOI: 10.1016/j.mce.2014.12.013. PMID: 25528518.
69. Chuffa L., Seiva F., Cuciolo M. et al. Clock genes and the role of melatonin in cancer cells: an overview. *Melatonin Research* 2019;2(2):133–57. DOI: 10.32794/mr11250026.
70. Zhang J., Lv H., Ji M. et al. Low circadian clock genes expression in cancers: A meta-analysis of its association with clinicopathological features and prognosis. *PLoS One* 2020;15(5):e0233508. DOI: 10.1371/journal.pone.0233508. PMID: 32437452.
71. Sulli G., Lam M.T.Y., Panda S. Interplay between Circadian Clock and Cancer:

New Frontiers for Cancer Treatment. Trends Cancer 2019;5(8):475–94. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.07.002. PMID: 31421905.

72. Heudobler D., Lüke F., Vogelhuber M. et al. Anakoinosis: Correcting Aberrant Homeostasis of Cancer Tissue-Going Beyond Apoptosis Induction. Front Oncol 2019;9:1408. DOI: 10.3389/fonc.2019.01408. PMID: 31921665.

73. Heudobler D., Rechenmacher M., Lüke F. et al. Clinical Efficacy of a Novel Therapeutic Principle, Anakoinosis. Front Pharmacol 2018;9:1357. DOI: 10.3389/fphar.2018.01357. PMID: 30546308.

74. Bondy S.C., Campbell A. Mechanisms Underlying Tumor Suppressive Properties of Melatonin. Int J Mol Sci 2018;19(8):2205.

DOI: 10.3390/ijms19082205. PMID: 30060531.

75. Block K.I., Gyllenhaal C., Lowe L. et al. Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment. Semin Cancer Biol 2015;35 Suppl(Suppl):S276–S304. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.09.007. PMID: 26590477.

ORCID автора / ORCID of author

Е.П. Смородин / E.P.Smorodin: <https://orcid.org/0000-0003-3002-2684>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.11.2020. Принята к публикации: 24.12.2020.

Article submitted: 18.11.2020. Accepted for publication: 24.12.2020.