

Мелатонин, циркадные ритмы и рак молочной железы

И.И. Еременко, В.Е. Пономарев, И.В. Высоцкая, С.Б. Поликарпова, Е.А. Богущ, В.Ю. Кирсанов, М.М. Давыдов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Иван Иванович Еременко eremenko_i_i@student.sechenov.ru

Рак молочной железы (РМЖ) во всем мире занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин. Несмотря на обширное количество исследований, посвященных этиопатогенезу данной группы злокачественных опухолей, до сих пор многие вопросы, касающиеся конкретных механизмов их возникновения и развития, остаются неизученными. На основании многочисленных работ последних лет, помимо традиционных факторов риска (таких как наследственные факторы, гормональные нарушения, факторы внешней среды и др.), зарубежные и отечественные авторы выделили новый фактор риска развития РМЖ – сферу молекулярных нарушений, затрагивающих циркадные ритмы и циркадные гены, а также метаболические и регуляторные внутриклеточные пути, регулируемые ими. Было показано, что баланс между онкогенами и генами-супрессорами и такие процессы, как неоангиогенез, метастазирование и противоопухолевый иммунный ответ, зависят от функционирования системы циркадных ритмов. Одним из ключевых метаболитов в системе регуляции циркадных ритмов является мелатонин, физиологические влияния которого распространяются не только на центральную нервную систему, но и на клетки периферических тканей. Исследование взаимоотношений между нарушениями циркадных ритмов, секрецией мелатонина и злокачественными опухолями является одной из важных задач современной онкологии.

В настоящем обзоре подробно рассмотрены следующие аспекты данной проблемы: взаимосвязи между циркадными ритмами, мелатонином и РМЖ; молекулярные механизмы противоопухолевого действия мелатонина при РМЖ; терапевтический потенциал мелатонина в профилактике и лечении злокачественных опухолей молочной железы в качестве прямого противоопухолевого агента, компонента сопроводительного лечения, а также в качестве радиосенсибилизатора и радиопротектора для радиотерапии. Целью настоящего обзора является исследование проблемы взаимосвязей между системой циркадных ритмов, мелатонином и молекулярными механизмами развития и прогрессирования злокачественных новообразований молочной железы, а также терапевтический потенциал мелатонина в их профилактике и лечении. Обзор основан на изучении актуальных и достоверных научных статей, обзоров, метаанализов, систематических обзоров и клинических исследований, опубликованных в системах Scopus, PubMed, Web of Science, а также в рецензируемых российских журналах преимущественно за последние 5 лет.

Ключевые слова: мелатонин, циркадные ритмы, рак молочной железы, канцерогенез, метастазирование, противоопухолевый иммунный ответ, противоопухолевое и сопроводительное лечение, лучевая терапия

Для цитирования: Еременко И.И., Пономарев В.Е., Высоцкая И.В. и др. Мелатонин, циркадные ритмы и рак молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):14–25. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-14-25

Melatonin, circadian rhythms and breast cancer

I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev, I.V. Vysotskaya, S.B. Polikarpova, E.A. Bogush, V.Y. Kirsanov, M.M. Davydov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Ivan Ivanovich Eremenko eremenko_i_i@student.sechenov.ru

Breast cancer (BC) is the leading cause of morbidity and mortality of malignant neoplasms in women worldwide. In spite of a large number of studies devoted to the etiopathogenesis of this group of malignant tumors, many questions concerning specific mechanisms of their origin and development are still unresearched. Based on numerous studies in recent years, in addition to traditional risk factors (such as hereditary factors, hormonal disorders, environmental factors, etc.),

foreign and russian authors have identified a new risk factor for BC development – the sphere of molecular disorders affecting circadian rhythms and circadian genes, as well as metabolic and regulatory intracellular pathways regulated by them. It has been shown that the balance between oncogenes and suppressor genes and processes such as neoangiogenesis, metastasis and antitumor immune response depend on the functioning of the circadian rhythm system. One of the key metabolites in the circadian rhythm regulation system is melatonin, which physiological effects extend not only to the central nervous system, but also to peripheral tissue cells. The study of the relationship between circadian rhythm disturbances, melatonin secretion and malignant tumors is one of the important tasks of modern oncology. In the present review the following aspects of this problem are considered in detail: relationships between circadian rhythms, melatonin and BC; molecular mechanisms of melatonin antitumor action in BC; therapeutic potential of melatonin in prevention and treatment of malignant breast tumors as a direct antitumor agent, a component of accompanying treatment, and as a radiosensitizer and radioprotector for radiotherapy. The purpose of this review is to investigate the problem of the relationship between the circadian rhythm system, melatonin and molecular mechanisms of development and progression of breast malignancies, as well as the therapeutic potential of melatonin in their prevention and treatment. The review is based on the study of relevant and reliable scientific articles, reviews, meta-analyses, systematic reviews, and clinical trials published in Scopus, PubMed, Web of Science and in peer-reviewed Russian journals mainly during the last 5 years.

Keywords: melatonin, circadian rhythms, breast cancer, carcinogenesis, metastasis, antitumor immune response, antitumor and adjuvant treatment, radiation therapy

For citation: Eremenko I.I., Ponomarev V.E., Vysotskaya I.V. et al. Melatonin, circadian rhythms and breast cancer. *Oпухоли женской репродуктивной системы* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):14–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-14-25

Введение

В последние десятилетия активно исследуются взаимоотношения между нарушениями циркадных ритмов, изменениями суточной секреции мелатонина и развитием различных типов опухолей, в особенности рака молочной железы (РМЖ) [1]. Появляются данные о комплексных противоопухолевых свойствах мелатонина, которые включают регуляцию циркадных ритмов и баланса между онкогенами и генами — супрессорами опухолей, участие в процессах апоптоза и аутофагии, антиоксидантные и иммуномодуляторные свойства, антиэстрогеновые и антиароматазные эффекты, ключевые для подавления развития и прогрессирования РМЖ. Физиологические эффекты мелатонина на центральную и периферическую нервную систему могут быть использованы в лечении психоэмоциональных расстройств, нарушений сна и хронического болевого синдрома, часто встречающихся у онкобольных [2]. Помимо этого, мелатонин в перспективе может уменьшать или нивелировать побочные эффекты химио- и радиотерапии. Настоящий обзор преследует цель комплексного изучения наиболее значимых и актуальных исследований по проблемам взаимоотношений между нарушениями циркадных ритмов, мелатонином и развитием РМЖ, а также изучения роли мелатонина в профилактике и лечении РМЖ. Обзор базируется на актуальных и достоверных научных статьях, обзорах, метаанализах, систематических обзорах и клинических исследованиях, опубликованных в системах Scopus, PubMed, Web of Science, а также в рецензируемых российских журналах.

Циркадные ритмы и рак молочной железы

Циркадные ритмы и их субстрат — циркадные гены и белковые продукты их экспрессии — являются сложностроенной системой, которая состоит из нескольких ключевых компонентов (BMAL1/ARNTL, BMAL2/ARNTL2, CLOCK, TIMELESS, PER1 и PER2, CRY1 и CRY2, ROR, REV-ERB) и регулируется по принципу отрицательной обратной связи в зависимости от времени суток [3]. Разнообразие нарушений вышеописанных циркадных ритмов и цикличности экспрессии их отдельных компонентов является чрезвычайно значимым как для фундаментальной, так и для клинической онкологии. Генетические полиморфизмы и различные однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) циркадных генов могут лежать в основе наследственной предрасположенности к различным типам рака и, в частности, к РМЖ (рис. 1). В исследовании S. Morales-Santana и соавт. (2019) была продемонстрирована корреляция между наличием полиморфизмов и риском развития РМЖ: *BMAL1* rs3816358, *CRY1* rs1056560, *CRY2* rs1401417, *PER1* rs885747 и *TIMELESS* rs2291738 снижают риск, а *CLOCK* rs3805151, *PER1* rs2289591, *PER2* rs934945 увеличивают риск [3].

В исследовании С.А. Ramos и соавт. (2020) продемонстрирована протективная роль нормальной экспрессии *BMAL1* в предотвращении развития и прогрессирования трижды негативного РМЖ в условиях ожирения и гиперинсулинемии [4]. В работе M.I. Mitchell и соавт. (2015) для *PER2* была показана роль гена — супрессора РМЖ, а также было установлено, что от его экспрессии зависит ответ клеток на терапию доксорубицином [5]. М. Lesicka и соавт. (2018) в своем

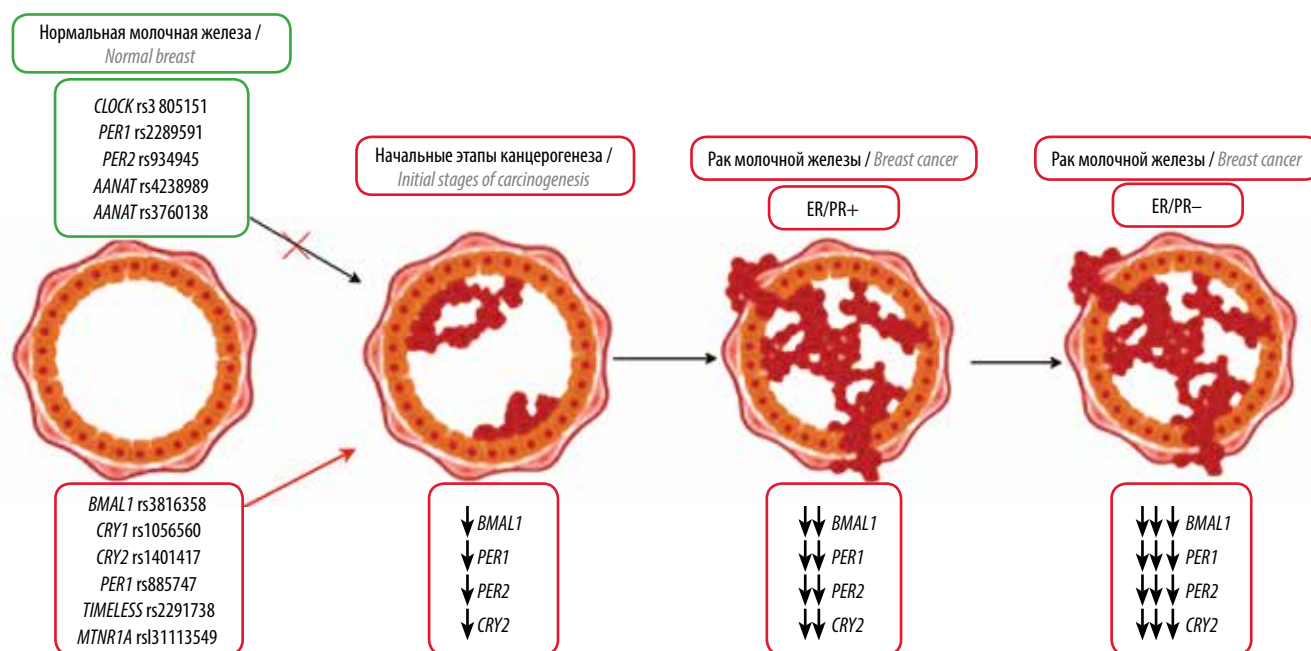


Рис. 1. Последовательность изменений экспрессии циркадных генов при развитии рака молочной железы

Fig. 1. Sequence of circadian gene expression changes in breast cancer evolution

исследовании показали, что в клетках РМЖ с ER-/PR- значительно понижена экспрессия генов *CRY2*, *PER1*, *PER2* по сравнению с ER+/PR+ злокачественными опухолями молочной железы [6]. В исследовании С. Cadenas и соавт. (2014) показана корреляция между уровнем экспрессии *BMAL2/ARNTL2* в HER2+ опухолях молочной железы и лучшим прогнозом для этого типа РМЖ [7]. В работе Н.Н. Lin и соавт. (2019) описаны нарушения осцилляций (паттернов экспрессии) *BMAL1* и *PER2* в клетках РМЖ по сравнению с нормальным эпителием молочных желез [8]. S.S. Lellupitiyage Don и соавт. (2019) доказали наличие корреляции между сохранением экспрессии циркадных генов *BMAL1* и *PER2* в эстрогенчувствительных, прогностически благоприятных опухолях по сравнению с более агрессивными вариантами, в которых нарушена экспрессия данных генов [9]. S.A.R. Mortazavi и соавт. (2018) рекомендуют женщинам с повышенным наследственным риском РМЖ избегать использования гаджетов в ночное время в связи с тем, что в таких условиях нарушается секреция мелатонина [10]. Подробный разбор взаимосвязей между циркадными генами и РМЖ можно найти в обзоре А.Г. Голубева и соавт. (2019), где рассматриваются нарушения циркадных ритмов, а также значимость нарушений режима дня, ночной работы и избыточного ночного освещения в качестве факторов риска развития РМЖ [11]. Исследования нарушений циркадных ритмов и полиморфизмов циркадных генов в перспективе позволят более персонализированно подходить к профилактике, лечению и определению прогнозов при различных вариантах рака данной локализации.

Мелатонин и рак молочной железы

Мелатонин (N-ацетил-5-гидрокситриптамин) может быть использован в качестве регулятора циркадных ритмов, и данный эффект — один из ключевых потенциальных механизмов его противоопухолевого действия [12, 13]. Мелатонин — ключевой гормон эпифиза, производное аминокислоты триптофана, в организме человека синтезируется из серотонина в результате 2 последовательных реакций, катализируемых аралкиламин-N-ацетилтрансферазой и 5-гидроксииндол-O-метилтрансферазой [14]. В ряде исследований показано, что эффекты мелатонина распространяются не только на центральную нервную систему, но и на периферические клетки и ткани, в том числе опухолевые [15]. Воздействие мелатонина на центральные и периферические отделы нервной системы может быть значимым для профилактики и лечения психоэмоциональных и хронических болевых расстройств, а также расстройств сна, в то время как периферические эффекты являются потенциальным субстратом для прямых противоопухолевых эффектов мелатонина. Внутриклеточные эффекты мелатонина опосредованы его мембранными рецепторами (MT1 и MT2), а также ядерными рецепторами, относящимися к семейству рецепторов RORα/RZR [14]. Помимо этого, есть данные, что мелатонин может быть синтезирован в митохондриях и способен ингибировать протеасому, а также убиквитинирование и деградацию белков (в частности, транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию циркадных генов и генов, задействованных в процессах канцерогенеза и прогрессирования опухолей)

посредством прямого воздействия на протеасому или ингибирования E3-лигазы [16]. Интересна также описанная в работе А.А. Novais и соавт. (2021) способность мелатонина регулировать образование экзосом и действовать совместно с ними в межклеточных взаимодействиях, в том числе в опухолевых тканях [17].

Исследования последних лет демонстрируют корреляцию между полиморфизмами генов рецепторов и ферментов синтеза мелатонина и риском развития РМЖ. Так, полиморфизм *MTNR1A* (ген, кодирующий рецептор мелатонина MT1) rs131113549 ассоциирован со сниженным риском, а полиморфизмы гена *AANAT* (ген, кодирующий фермент синтеза мелатонина арил-амиламин-N-ацетилтрансферазу) rs4238989 и rs3760138, напротив, ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ [18]. В исследовании Y.J. Kwon и соавт. (2020) показана прямая взаимосвязь между ацидозом в интерстиции и клетках РМЖ, сниженной экспрессией *BMAL1* и повышенным риском инвазивного роста и метастазирования [19]. Доказано, что мелатонин может усиливать экспрессию *BMAL1* в клетках РМЖ в условиях ацидоза и хронической гипоксии посредством ингибирования лактатдегидрогеназы А, снижая тем самым метастатический потенциал опухоли [19]. Таким образом, сочетания различных полиморфизмов циркадных генов и генов, связанных с ферментами синтеза и рецепторами мелатонина, у каждой конкретной пациентки могут вносить свой вклад в суммарный риск развития РМЖ.

Прямые противоопухолевые эффекты мелатонина при раке молочной железы

Одним из наиболее значимых для онкологии свойств мелатонина является его способность влиять на баланс между онкогенами и генами — супрессорами злокачественных опухолей (рис. 2). В работе S. Proietti и соавт. (2014) продемонстрирована способность мелатонина усиливать экспрессию *TP53* в культуре клеток РМЖ [20]. В обзоре W.H. Talib и соавт. (2018) приводятся данные о способности мелатонина усиливать экспрессию *TP53*, *BRCA1* и *BRCA2* [21]. В более ранней работе M.D. Mediavilla и соавт. (1999) также показана способность мелатонина *in vitro* индуцировать экспрессию не только *TP53*, но и его мишени *TP21* [22]. Особый интерес представляет работа L.G. A. Chuffa и соавт. (2020), в которой акцент сделан на прямые геномные эффекты мелатонина, в частности его способность участвовать в регуляции функционирования микроРНК [23]. По данным авторов, мелатонин повышает экспрессию микроРНК, регулирующих противоопухолевый иммунный ответ, а также экспрессию генов-супрессоров и проапоптотических генов, одновременно с этим понижая экспрессию микроРНК, ассоциированных с агрессивностью и способностью к метастазированию [23]. Геномные эффекты мелатонина также описаны в работе J. Menéndez-Menéndez и соавт. (2019), где описывается способность мелатонина ингибировать активность транскрипционного фактора TWIST1, который может играть значимую

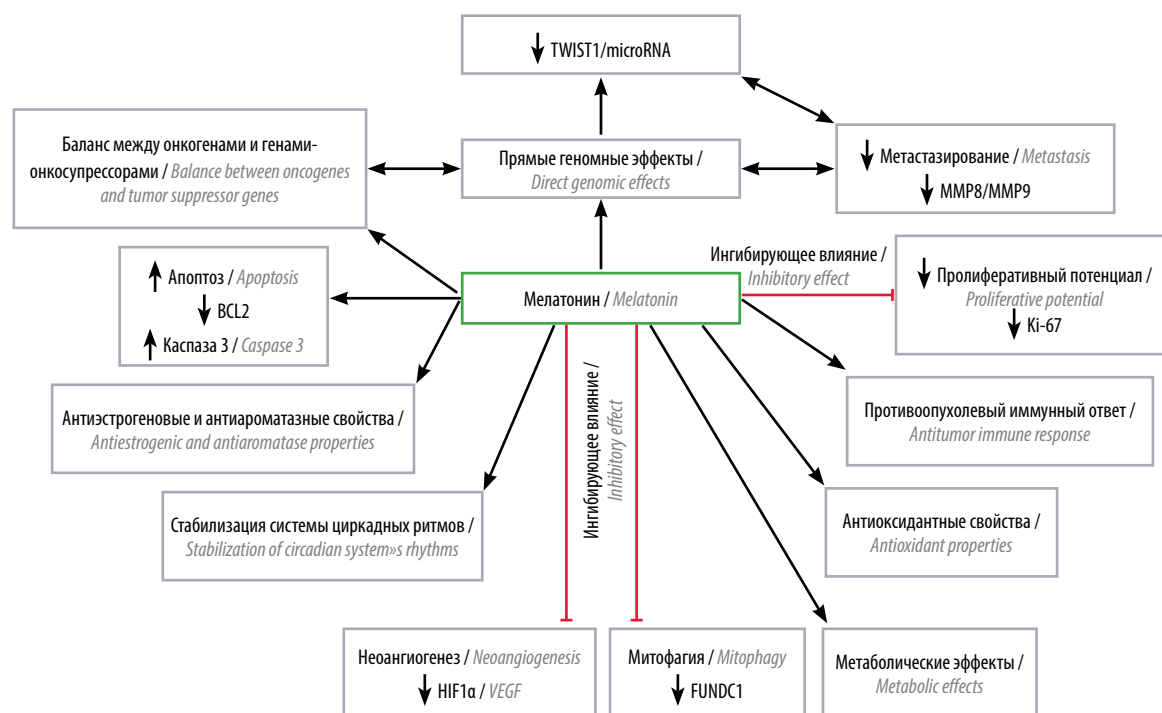


Рис. 2. Прямые противоопухолевые эффекты мелатонина при раке молочной железы

Fig. 2. Direct anti-tumor effects of melatonin in breast cancer

роль в эпителиально-мезенхимальном переходе, метастазировании и неоангиогенезе за счет воздействия на ассоциированные с TWIST1 микроРНК, в частности микроРНК-34a [24]. Способность мелатонина снижать пролиферативный потенциал и увеличивать апоптоз опухолевых клеток может служить одним из ключевых механизмов его прямого противоопухолевого действия. Представляет интерес описанная L. Мао и соавт. (2010) потенциальная способность мелатонина блокировать инвазивный рост клеток РМЖ посредством блокады p38 и снижения уровней MMP-8 и MMP-9 [25]. В этой же и в более ранних работах доказана обратная взаимосвязь между уровнем экспрессии MT1-рецептора на клетках РМЖ и степенью агрессивности опухоли [25, 26].

Нельзя не отметить работу A. Yang и соавт. (2021), в которой авторы продемонстрировали прежде не изученный механизм действия мелатонина: способность мелатонина блокировать белок FUNDC1, который играет роль в прогрессировании и метастазировании трижды негативного РМЖ [27]. FUNDC1 является мембранным белком митохондрий, и его ключевая роль заключается в защите клеток от ишемии посредством запуска процесса митофагии [28]. Уменьшение экспрессии FUNDC1 под действием мелатонина может напрямую снижать потенциал опухоли к инвазивному росту и метастазированию, а также повышает чувствительность раковых клеток к оксидативному стрессу, что лежит в основе снижения их резистентности к терапевтическому воздействию [27].

Мелатонин способен блокировать ключевые этапы неоангиогенеза и вмешиваться в ключевой для роста новых сосудов каскад HIF-1 α /ROS/VEGF, повышая чувствительность опухолевых клеток к гипоксии [29]. В исследовании B.V. Jardim-Perassi и соавт. (2016) продемонстрирована способность мелатонина влиять на уровень экспрессии HIF-1 α и таким образом участвовать в эпигенетической регуляции опухолевого неоангиогенеза [30]. Следует отметить работу A. González-González и соавт. (2018), в которой также доказана способность мелатонина снижать синтез ангиопоэтинов и VEGF в смешанной культуре клеток РМЖ и эндотелиальных клеток [31]. Интересным представляется исследование Q. Ма и соавт. (2020), в котором авторы установили способность мелатонина блокировать неоангиогенез не только в опухоли, но и в атеросклеротических бляшках, снижая таким образом риск сердечно-сосудистых катастроф у онкологических больных [32]. Данный факт особенно значим для онкологической практики, так как развитие злокачественных опухолей молочной железы характерно для коморбидных пожилых пациенток.

Важными для профилактики развития и прогрессирования онкологических заболеваний являются антиоксидантные свойства мелатонина. В работе

R.J. Reiter и соавт. (2018) подчеркивается эволюционная роль мелатонина в качестве антиоксиданта, а основной мишенью его воздействия являются митохондрии — основные источники свободных радикалов в клетках млекопитающих [33]. Мелатонин может как самостоятельно поглощать свободные радикалы, так и индуцировать синтез ряда ферментов антиоксидантной защиты, осуществляя тем самым прямую и непрямую защиту клеток от оксидативного стресса [33]. В работе S. Zare и соавт. (2021) доказана роль антиоксидантных свойств мелатонина в снижении кардиотоксичности химических агентов, что может быть значимым для профилактики и лечения кардиотоксичности, опосредованной химио- и/или радиотерапией [34].

Метаболические эффекты мелатонина при раке молочной железы

В контексте данного раздела представляет интерес исследование M. Samec и соавт. (2021), где описаны многочисленные эффекты мелатонина на опухолевый метаболизм, в том числе его способность снижать захват глюкозы и уменьшать синтез лактата в клетках РМЖ, предотвращая тем самым развитие эффекта Варбурга и повышая чувствительность опухоли к дефициту питательных веществ [35]. Уменьшение синтеза лактата может быть значимым с точки зрения снижения ацидоза в интерстиции, степень которого коррелирует с метастатическим потенциалом РМЖ [35]. Помимо этого показано, что при дефиците ацетил-КоА, характерного для опухолевых клеток, уменьшается синтез эндогенного мелатонина в митохондриях [35]. Работы R.J. Reiter и соавт. (2021) и L.G. de Almeida Chuffa и соавт. (2019) посвящены подробному описанию метаболических эффектов мелатонина на митохондриальное дыхание, оксидативный стресс и способность мелатонина блокировать эффект Варбурга в клетках опухолей [36, 37]. Чрезвычайно интересные данные получены N.M. Sonohara и соавт. (2020): авторы продемонстрировали способность мелатонина снижать экспрессию GLUT-1 и Ki-67, а также повышать экспрессию каспазы-3 в клетках РМЖ в условиях ацидоза [38]. Это позволяет обосновывать прямые противоопухолевые эффекты мелатонина за счет снижения захвата глюкозы, пролиферации и повышения апоптоза опухолевых клеток, что говорит о перспективности изучения и клинического применения способности мелатонина влиять на микроокружение опухоли. В исследовании A. González-González и соавт. (2018) описаны протективные и противоопухолевые свойства мелатонина в условиях метаболического синдрома: показана эффективность мелатонина в снижении инсулинорезистентности (что уменьшает концентрацию IGF-1 и пролиферацию клеток), снижении уровня лептина (потенциально обладающего канцерогенными свойствами), повышении уровня

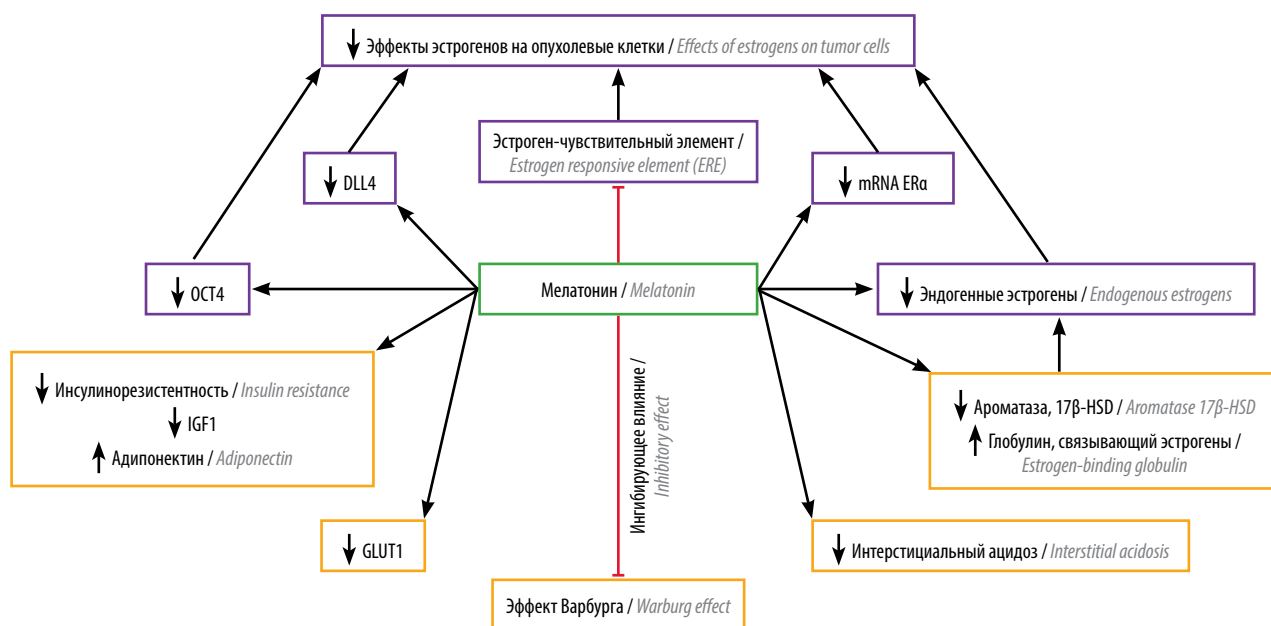


Рис. 3. Комплексные метаболические и антиэстрогеновые эффекты мелатонина при раке молочной железы

Fig. 3. Complex metabolic and anti-estrogenic effects of melatonin in breast cancer

адипонектина (противостоящего эффектам лептина), уменьшении активности ароматазы и увеличении уровня глобулина, связывающего половые гормоны [39] (рис. 3).

Мелатонин и противоопухолевый иммунитет при раке молочной железы

Косвенное противоопухолевое действие мелатонина обусловлено его иммуномодулирующими свойствами. В обзоре J. Espino и соавт. (2012) приводятся доказательства гипотезы о взаимосвязи старения и оксидативного стресса с развитием дисфункции иммунной системы и повышенным риском развития злокачественных опухолей, а также описаны ключевые механизмы положительного действия мелатонина в поддержании нормального функционирования иммунной системы и противоопухолевого иммунитета [40]. В частности, отмечается способность мелатонина восстанавливать количество и активность Т-лимфоцитов, нормализовывать секрецию цитокинов НК-клетками, а также стимулировать антителообразование за счет воздействия на В-клетки [40]. Антиоксидантные свойства мелатонина также играют значимую роль в выживании и функционировании клеток иммунной системы за счет нормализации TCR-опосредованной трансдукции сигнала и активации MAPK и PTK, так как данные процессы нарушаются в результате оксидативного стресса [40]. В работе К. Mortezaee и соавт. (2019) доказана способность мелатонина стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки, ответственные за противоопухолевый иммунитет, а также подавлять функционирование регуляторных Т-лимфоцитов (T-regs)

и опухоль-ассоциированных фибробластов (cancer-associated fibroblasts, CAF), облегчающих уклонение опухоли от иммунного ответа [41]. V. Srinivasan и соавт. (2011) продемонстрировали, что иммуномодуляторные свойства мелатонина, его способность активировать Т-хелперный ответ и усиливать синтез ИЛ-2, ИЛ-10, IFN-γ являются одними из ключевых механизмов противоопухолевого эффекта мелатонина при РМЖ [42].

Антиэстрогеновые и антиароматазные свойства мелатонина

В основе определения тактики лечения и прогноза РМЖ лежит иммуногистохимическое исследование нескольких ключевых маркеров: рецепторов к эстрогену (ER), рецепторов к прогестерону (PR) и HER2, являющегося рецептором EGF. В течение последних 20 лет идет активное изучение взаимосвязей мелатонина и экспрессии его рецепторов с молекулярно-генетическим профилем опухоли. R. Goyal и соавт. (2020) продемонстрировали увеличенную экспрессию MT-1 на гормоночувствительных опухолях по сравнению с трижды негативным РМЖ, из чего сделали вывод о взаимосвязи между уровнем рецепторов к мелатонину и лучшим ответом на лечение и прогнозом [43]. В гормонозависимых опухолях мелатонин способен блокировать стимулирующие эффекты эстрогенов на клетки посредством нескольких ключевых механизмов. В работе Т. Wang и соавт. (2018) показана способность мелатонина блокировать опосредованную агонистами ER прогрессию и рост гормоночувствительной опухоли молочной железы, причем авторы полагают, что ключевую роль в этом процессе играют MT1-рецепторы

[44]. В обзоре S.M. Hill и соавт. (2015) приводятся и другие механизмы регуляции мелатонином эстроген-опосредованных эффектов, в частности речь идет о прямом снижении мРНК ER α , о способности мелатонина блокировать индуцированную эстрогенами экспрессию антиапоптотических генов, включая BCL-2, а также о возможных прямых геномных эффектах мелатонина и мелатонин-опосредованной блокаде эстроген-чувствительного элемента (ERE), ключевого для реализации эффектов эстрогенов регуляторного участка ДНК [45]. В исследовании J. Lopes и соавт. (2016) показано, что мелатонин способен блокировать эстроген-опосредованную экспрессию транскрипционного фактора OCT4, одной из ключевых составляющих для сохранения пролиферативного потенциала и обновления популяции стволовых клеток РМЖ [46]. Представляет интерес работа A. Rajabi и соавт. (2020), где доказана способность мелатонина снижать экспрессию DLL4, одного из ключевых агентов, участвующих в функционировании сигнального пути Notch, экспрессия которого повышена в опухолевых клетках по сравнению с нормальными, и, как полагают, ответственного за инвазивный рост, ангиогенез и метастазирование [47]. Примечателен тот факт, что данный эффект реализуется только в эстрогенозависимых опухолях.

Y. Jin и соавт. (2021) показали роль мелатонина в качестве ингибитора ароматазы, причем авторы подчеркивают особую клиническую значимость данного эффекта мелатонина [48]. Помимо вышеописанных эффектов, существует множество работ о способности мелатонина к подавлению активности ферментов, осуществляющих метаболизм эстрогенов, таких как 17 β -HSD 1-го типа, эстрогенсульфатазы и усилению экспрессии эстрогенсульфотрансферазы. Авторы полагают, что данные механизмы лежат в основе мелатонин-опосредованного снижения эффектов эндогенных эстрогенов [48]. Интересны исследования, посвященные синергичному действию мелатонина и препаратов из класса SERM [49]. На основании многочисленных работ об усилении эффекта тамоксифена при совместном применении с мелатонином в работе M. Hasan и соавт. (2019) рассматривается возможность разработки нового препарата, представляющего собой конъюгат тамоксифена и мелатонина [49]. Как полагают авторы, такой препарат позволит не только усилить профилактический и терапевтический эффект, но и снизить частоту основных побочных эффектов тамоксифена: приливов, венозных тромбозов и повышенного риска развития гиперплазии и рака эндометрия.

Описанные выше антиэстрогеновые и антиароматазные свойства мелатонина потенциально могут быть использованы в гормональной терапии гормонозависимых подтипов РМЖ (см. рис. 3).

Мелатонин в профилактике и лечении костных метастазов и остеопороза

Основным вариантом прогрессирования при РМЖ является костное метастазирование, которое серьезно влияет на выживаемость, прогноз и качество жизни пациенток. Помимо этого нередко сопутствующим заболеванием, а также осложнением проведенной комплексной терапии, особенно у пожилых пациенток, выступает остеопороз. Некоторые молекулярные эффекты мелатонина могут быть эффективны для профилактики и терапии костных метастазов и остеопороза.

В недавних работах P.I. Liu и соавт. (2021), а также Y. Zhou и соавт. (2020) продемонстрированы несколько молекулярных путей, благодаря которым мелатонин блокирует развитие костных метастазов: во-первых, он способен снижать экспрессию RANKL (ключевого цитокина для развития остеолитических метастазов), во-вторых, блокируя клеточные пути, связанные с функционированием p38 MAPK, он блокирует дифференцировку остеокластов [50, 51]. В исследованиях T. Li и соавт. (2019), S. Maria и соавт. (2018) отмечается способность мелатонина не только ингибировать RANKL, блокируя остеолитический процесс, но также усиливать остеогенез за счет усиления синтеза остеопротегерина, остеокальцина, BMP-2, BMP-6 и щелочной фосфатазы посредством воздействия на MT2-рецепторы в костной ткани [52, 53]. L. Xu и соавт. (2018) говорят о регуляторном влиянии мелатонина на функционирование пути Wnt/ β -катенина и способности мелатонина блокировать инфламмасому NLRP3, направляя метаболизм костной ткани по пути остеогенеза и остеобластогенеза [54]. В работе W. Da и соавт. (2020) продемонстрирована прямая способность мелатонина усиливать активность остеобластов и активировать процессы минерализации костной ткани [55]. Интересно исследование X. Qiu и соавт. (2019) о значимости антиоксидантных свойств мелатонина, а также о его способности к блокаде эффектов TNF- α на стромальные мезенхимальные стволовые клетки в костной ткани, в профилактике развития остеопороза [56]. Потенциально значимыми для клинической практики являются фундаментальные работы F. Camacho-Alonso и соавт. (2017), A. Yadegari и соавт. (2020), в которых *in vitro* и *in vivo* показана эффективность мелатонина в предотвращении остеонекроза нижней челюсти — основного побочного эффекта золедроновой кислоты и других бисфосфонатов, применяемых для лечения костных метастазов и остеопороза [57, 58].

Мелатонин как компонент комплексного лечения рака молочной железы

В настоящее время ведутся разработки различных лекарственных форм мелатонина в монорежиме и в комбинации с тамоксифеном: M. Sabzichi и соавт. (2016) *in vitro* продемонстрировали цитотоксический,

антипролиферативный и проапоптозный эффекты мелатонина на наноструктурированных липидных носителях (nanostructured lipid carriers, NLCs) при воздействии на культуру клеток РМЖ [60]. В этом же исследовании отмечен аддитивный эффект при добавлении мелатонина к тамоксифену при воздействии на гормонозависимые клетки РМЖ. В обзоре S. Rivara и соавт. (2015) отмечается безопасность применения мелатонина в монорежиме и в комбинации с тамоксифеном в качестве компонента терапии различных заболеваний, в том числе онкологических, однако авторы отмечают необходимость более детального изучения клинической целесообразности такого подхода [61]. Интересно исследование Т.Ю. Семиглазовой и соавт. (2018), в котором 54 пациенткам с местно-распространенным ER-положительным РМЖ проводилось неoadъювантное лечение торемифеном в монотерапии и в комбинации с мелатонином, и было выявлено улучшение ответа опухоли на лечение (в том числе снижение индекса пролиферативной активности Ki-67) в группе комбинации торемифен + мелатонин по сравнению с торемифеном в монотерапии [62]. Авторы также отмечают безопасность применения мелатонина и улучшение качества сна пациенток, получавших комбинацию торемифен + мелатонин.

Перспективность использования мелатонина в комбинации с цитотоксическими агентами показана *in vivo* на мышах в работе А.В. Панченко и соавт. (2020) [63]. Применение мелатонина совместно с циклофосфамидом, адриамицином, 5-фторурацилом (CAF) и с адриамицином и доцетакселом (AT) улучшало клинический ответ по сравнению с группой без добавления мелатонина [63]. Мелатонин может оказывать положительный эффект при применении в комбинации с таксанами. Исследование Г.Н. El-Sokkary и соавт. (2019) *in vitro* показало усиление противоопухолевой активности комбинации паклитаксел + мелатонин по сравнению с паклитакселом в монорежиме [64]. В работе S. Xiang и соавт. (2019) доказана роль нарушений суточных ритмов секреции мелатонина в развитии резистентности опухолевых клеток к химиотерапии и продемонстрирована эффективность мелатонина в восстановлении чувствительности опухоли к таксанам [65]. В исследовании *in vitro* C. Alonso-González и соавт. (2018) установлено усиление проапоптотического эффекта доцетаксела на клетки РМЖ [66]. Особенно значимыми для сопроводительной терапии могут быть исследования К. Ertlav и соавт. (2021), в которых *in vitro* и *in vivo* обоснованы и подробно описаны эффекты мелатонина в предотвращении таксан-опосредованной нейропатии и хронического болевого синдрома [67]. В последние годы появились работы, обосновывающие перспективность совместного применения мелатонина и антрациклинов. S. Xiang и соавт. (2015) *in vitro* доказали наличие

взаимосвязи между нарушениями суточной секреции мелатонина и развитием резистентности к антрациклам и продемонстрировали способность мелатонина восстанавливать чувствительность клеток РМЖ к доксорубину [68]. В работе Р.А. Koşar и соавт. (2016) *in vitro* доказан синергизм мелатонина и доксорубина при воздействии на клетки РМЖ; аналогичные результаты получены С. Ма и соавт. (2015) при изучении комбинации адриамицина и мелатонина [69, 70]. Мелатонин также может быть полезным в предотвращении развития побочных эффектов антрациклинов: К. Greish и соавт. (2005) продемонстрировали эффект мелатонина в предотвращении гематологических осложнений на фоне приема доксорубина, М. Najafi и соавт. (2020) была показана эффективность мелатонина в предотвращении антрациклин-опосредованной кардиотоксичности, а в работе N. Wang и соавт. (2020) доказана целесообразность использования мелатонина для снижения риска возникновения эпирубицин-опосредованного повреждения яйцеклеток [71–73].

Исследования последних лет, в частности работа А.Т. Y. Wong и соавт. (2021), ставят под сомнение высказанные ранее предположения о значении концентрации 6-COMT (6-гидроксимелатонин-сульфата) в моче в качестве маркера повышенного риска развития РМЖ, прогноза и ответа на лечение. Необходим поиск других маркеров, ассоциированных с мелатонином и циркадными ритмами, и коррелирующих с риском развития и течением заболевания [59].

Мелатонин как радиопротектор и радиосенсибилизатор в лучевой терапии рака молочной железы

Физиологические свойства и противоопухолевые эффекты мелатонина исследуются многими авторами в контексте их использования при применении лучевой терапии. В обзоре B. Farhood и соавт. (2019) авторы отмечают, что антиоксидантные свойства мелатонина могут лежать в основе его радиопротективного эффекта для здоровых тканей, а его многогранные противоопухолевые свойства могут избирательно повышать чувствительность опухолевых клеток к радиотерапии [74]. В исследовании F. Griffin и соавт. (2018) обосновывается применение мелатонина в качестве радиосенсибилизатора при лучевой терапии РМЖ за счет его антипролиферативных свойств и способности к увеличению экспрессии *TP53*, а также приводятся сведения о снижении частоты и тяжести побочных эффектов лучевой терапии при комбинации с мелатонином [75]. М.А. Ben-David и соавт. (2016) продемонстрировали эффективность мелатонинсодержащих кремов в профилактике лучевого дерматита у женщин, проходящих радиотерапию по поводу РМЖ [76]. Мелатонин, обладающий минимальными побочными эффектами и относительно низкой

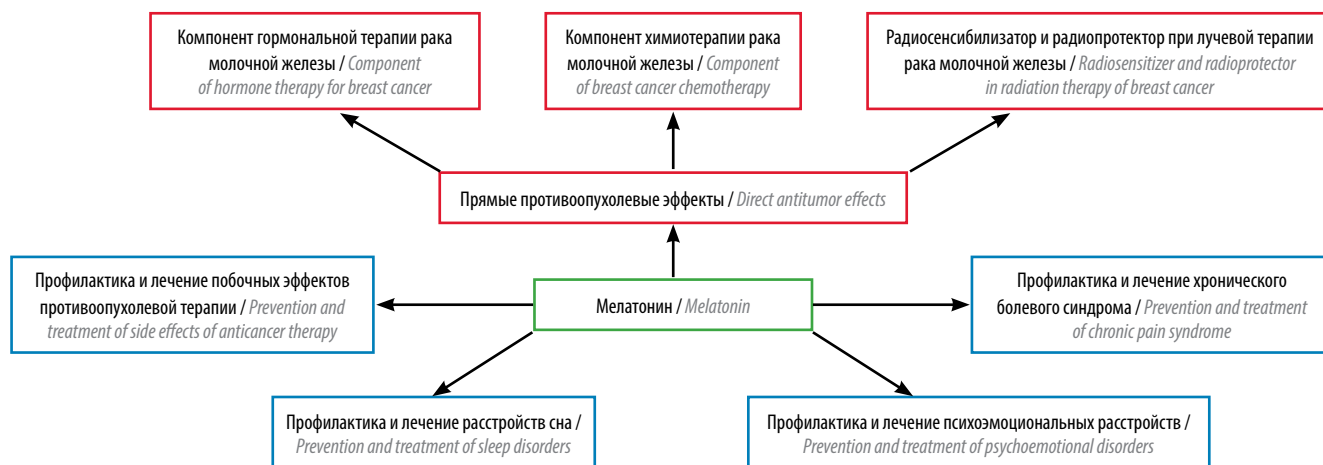


Рис. 4. Перспективы использования мелатонина в лечении рака молочной железы

Fig. 4. Perspectives for melatonin in the treatment of breast cancer

стоимостью, в перспективе может стать одним из доступных радиопротекторов и радиосенсибилизаторов.

Мелатонин как компонент сопроводительной терапии при лечении рака молочной железы

Зачастую лечение РМЖ сопровождается нарушениями сна, психоэмоциональными расстройствами и развитием хронического болевого синдрома, и в данных случаях мелатонин может оказывать протективное действие. W.Y. Chen и соавт. (2014) в исследовании, включавшем 67 больных РМЖ, выявили, что 52 % из них в начале исследования сообщали о проблемах со сном, и мелатонин продемонстрировал статистически значимую эффективность в снижении частоты нарушений сна по сравнению с плацебо: 19,5 % пациенток с изначальными нарушениями сна в группе мелатонина заявили об улучшении по сравнению с 7,7 % в группе плацебо [77]. В исследовании M.V. Hansen и соавт. (2014) продемонстрирована эффективность мелатонина по сравнению с плацебо (11 % против 45 %) в предотвращении развития депрессивных расстройств у женщин, оперированных по поводу РМЖ [78]. При наблюдении за 36 больными РМЖ A.C.S. Palmer и соавт. (2019) продемонстрировали эффективность мелатонина по сравнению с плацебо в уменьшении боли и стабилизации функционирования нисходящей антиноцицептивной системы (на основании изучения сывороточных маркеров, таких как S100B-протеин и нейротрофический фактор мозга) [79]. Y.M. Wang и соавт. (2012) в метаанализе, посвященном использованию мелатонина в качестве компонента сопроводительной терапии различных солидных опухолей, констатировали увеличение однолетней выживаемости (с 28,4 до 52,2 %), частоты частичной ремиссии (с 16,5 до 32,6 %) и заявили о значительной пользе мелатонина в предотвращении побочных эффектов химио- и лучевой терапии, таких как нейротоксичность (снижение

частоты в группе мелатонина с 15,2 до 2,5 %), тромбоцитопении (с 19,7 до 2,2 %), усталости и слабости (с 49,1 до 17,2 %) [80]. Помимо прочего установлена способность мелатонина усиливать синтез и активность колониестимулирующих факторов (GM-CSF, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4), что может лежать в основе его эффективности в профилактике и лечении гематологических осложнений противоопухолевого лечения [40].

Заключение

В заключение необходимо отметить несомненную целесообразность продолжения фундаментальных исследований циркадных ритмов и противоопухолевых свойств мелатонина, а также клинической эффективности его применения при РМЖ (рис. 4). Требуют уточнения взаимосвязи между генетическими полиморфизмами циркадных генов, приобретенными нарушениями циркадных ритмов с развитием и прогрессированием рака данной локализации. В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы говорить о значимости данных рисков в клинической практике, однако в перспективе определение изменений генов, регулирующих циркадные ритмы в клетках опухолей, позволит персонализированно подходить к профилактике, терапии и оценке прогнозов в онкологической практике. Не менее важным является более подробное изучение мелатонина в качестве регулятора циркадных ритмов, особенно в раковых клетках. На основании многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* можно выделить следующие противоопухолевые свойства мелатонина при РМЖ: 1) поддержание баланса между генами — супрессорами опухолей и онкогенами; 2) активация апоптоза опухолевых клеток, подавление неоангиогенеза в растущей опухоли; 3) антиоксидантные свойства; 4) повышение чувствительности опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям за счет изменения их метаболизма. Отдельно следует отметить

иммуномодуляторные свойства, комплексные антиэстрогеновые и антиароматазные эффекты, а также способность мелатонина подавлять развитие костных метастазов и прогрессирование остеопороза. В настоящее время нет крупномасштабных клинических исследований эффективности мелатонина в качестве прямого противоопухолевого средства, которые бы

соответствовали требованиям и стандартам современной доказательной медицины. Ключевые работы по этому вопросу выполнены либо на моделях *in vitro*/*in vivo*, либо на нерепрезентативных выборках. Необходимо продолжение исследований противоопухолевых свойств мелатонина, а также его эффективности в комплексном лечении РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ahbrach H., El Mili N., Errami M., Cauli O. Circadian rhythm and concentration of melatonin in breast cancer patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021;21(10):1869–81. DOI: 10.2174/1871530320666201201110807
- Ferlazzo N., Andolina G., Cannata A. et al. Is melatonin the cornucopia of the 21st century? *Antioxidants* (Basel) 2020;9(11):1088. DOI: 10.3390/antiox9111088
- Morales-Santana S., Morell S., Leon J. et al. An overview of the polymorphisms of circadian genes associated with endocrine cancer. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2019;10:104. DOI: 10.3389/fendo.2019.00104
- Ramos C.A., Ouyang C., Qi Y. et al. A non-canonical function of *BMAL1* metabolically limits obesity-promoted triple-negative breast cancer. *iScience* 2020;23(2):100839. DOI: 10.1016/j.isci.2020.100839
- Mitchell M.I., Engelbrecht A.M. Circadian rhythms and breast cancer: the role of PER2 in doxorubicin-induced cell death. *J Toxicol* 2015;2015:392360. DOI: 10.1155/2015/392360
- Lesicka M., Jabłońska E., Wiczorek E. et al. Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics. *PLoS One* 2018;13(6):e0199622. DOI: 10.1371/journal.pone.0199622
- Cadenas C., van de Sandt L., Edlund K. et al. Loss of circadian clock gene expression is associated with tumor progression in breast cancer. *Cell Cycle* 2014;13(20):3282–91. DOI: 10.4161/15384101.2014.954454
- Lin H.H., Qraitem M., Lian Y. et al. Analyses of *BMAL1* and *PER2* oscillations in a model of breast cancer progression reveal changes with malignancy. *Integr Cancer Ther* 2019;18:1534735419836494. DOI: 10.1177/1534735419836494
- Lellupitiyage Don S.S., Lin H.H., Furtado J.J. et al. Circadian oscillations persist in low malignancy breast cancer cells. *Cell Cycle* 2019;18(19):2447–53. DOI: 10.1080/15384101.2019.1648957
- Mortazavi S.A.R., Mortazavi S.M.J. Women with hereditary breast cancer predispositions should avoid using their smartphones, tablets, and laptops at night. *Iran J Basic Med Sci* 2018;21(2):112–5. DOI: 10.22038/IJBMS.2018.27711.6751
- Голубев А.Г., Панченко А.В., Губарева Е.А. и др. Часовые гены и рак молочной железы. *Вопросы онкологии* 2019;65(1):43–55. Golubev A.G., Panchenko A.V., Gubareva E.A. et al. Clock genes vs. breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of oncology* 2019;65(1):43–55. (In Russ.)
- Pfeffer M., Korf H.W., Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol* 2018;258:215–21. DOI: 10.1016/j.ygcen.2017.05.013
- Sánchez D.I., González-Fernández B., Crespo I. et al. Melatonin modulates dysregulated circadian clocks in mice with diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma. *J Pineal Res* 2018;65(3):e12506. DOI: 10.1111/jpi.12506
- Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J. et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016;56:361–83. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742
- Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(3):434–43. DOI: 10.2174/1570159X14666161228122115
- Vriend J., Reiter R.J. Breast cancer cells: Modulation by melatonin and the ubiquitin-proteasome system – a review. *Mol Cell Endocrinol* 2015;417:1–9. DOI: 10.1016/j.mce.2015.09.001
- Novais A.A., Chuffa L.G.A., Zuccari D.A.P.C., Reiter R.J. Exosomes and melatonin: where their destinies intersect. *Front Immunol* 2021;12:692022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.692022
- Zienoldiny S., Haugen A., Lie J.A. et al. Analysis of polymorphisms in the circadian-related genes and breast cancer risk in Norwegian nurses working night shifts. *Breast Cancer Res* 2013;15(4):R53. DOI: 10.1186/bcr3445
- Kwon Y.J., Seo E.B., Kwon S.H. et al. Extracellular acidosis promotes metastatic potency via decrease of the *BMAL1* circadian clock gene in breast cancer. *Cells* 2020;9(4):989. DOI: 10.3390/cells9040989
- Proietti S., Cucina A., Dobrowolny G. et al. Melatonin down-regulates *MDM2* gene expression and enhances p53 acetylation in MCF-7 cells. *J Pineal Res* 2014;57(1):120–9. DOI: 10.1111/jpi.12150
- Talib W.H. Melatonin and cancer hallmarks. *Molecules* 2018;23(3):518. DOI: 10.3390/molecules23030518
- Mediavilla M.D., Cos S., Sánchez-Barceló E.J. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells *in vitro*. *Life Sci* 1999;65(4):415–20. DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00262-3
- Chuffa L.G.A., Carvalho R.F., Justulin L.A. et al. A meta-analysis of microRNA networks regulated by melatonin in cancer: Portrait of potential candidates for breast cancer treatment. *J Pineal Res* 2020;69(4):e12693. DOI: 10.1111/jpi.12693
- Menéndez-Menéndez J., Hermida-Prado F., Granda-Díaz R. et al. Deciphering the molecular basis of melatonin protective effects on breast cells treated with doxorubicin: TWIST1 a transcription factor involved in EMT and metastasis, a novel target of melatonin. *Cancers* (Basel) 2019;11(7):1011. DOI: 10.3390/cancers11071011
- Mao L., Yuan L., Slakey L.M. et al. Inhibition of breast cancer cell invasion by melatonin is mediated through regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R107. DOI: 10.1186/bcr2794
- Collins A., Yuan L., Kiefer T.L. et al. Overexpression of the MT1 melatonin receptor in MCF-7 human breast cancer cells inhibits mammary tumor formation in nude mice. *Cancer Lett* 2003;189(1):49–57. DOI: 10.1016/S0304-3835(02)00502-5
- Yang A., Peng F., Zhu L. et al. Melatonin inhibits triple-negative breast cancer progression through the Lnc049808-FUNDC1 pathway. *Cell Death Dis* 2021;12(8):712. DOI: 10.1038/s41419-021-04006-x
- Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и др. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе. *Бюллетень сибирской медицины* 2019;18(2):195–214. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-195-214
- Zenkov N.K., Cheshushkov A.V., Kozhin P.M. et al. Autophagy as a protective mechanism in oxidative stress. *Bulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2019;18(2):195–214. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-195-214
- Cheng J., Yang H.L., Gu C.J. et al. Melatonin restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by suppressing

- HIF-1 α /ROS/VEGF. *Int J Mol Med* 2019;43(2):945–55. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4021
30. Jardim-Perassi B.V., Lourenço M.R., Doho G.M. et al. Melatonin regulates angiogenic factors under hypoxia in breast cancer cell lines. *Anticancer Agents Med Chem* 2016;16(3):347–58. DOI: 10.2174/1871520615666150511094201
 31. González-González A., González A., Alonso-González C. et al. Complementary actions of melatonin on angiogenic factors, the angiotensin/Tie2 axis and VEGF, in co-cultures of human endothelial and breast cancer cells. *Oncol Rep* 2018;39(1):433–41. DOI: 10.3892/or.2017.6070
 32. 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
 33. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S. et al. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules* 2018;23(2):509. DOI: 10.3390/molecules23020509
 34. Zare S., Heydari F.S., Hayes A.W. et al. Melatonin attenuates chemical-induced cardiotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2021;40(3):383–94. DOI: 10.1177/0960327120959417
 35. Samec M., Liskova A., Koklesova L. et al. Metabolic anti-cancer effects of melatonin: clinically relevant prospects. *Cancers (Basel)* 2021;13(12):3018. DOI: 10.3390/cancers13123018
 36. Reiter R.J., Sharma R., Rosales-Corral S. Anti-warburg effect of melatonin: a proposed mechanism to explain its inhibition of multiple diseases. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):764. DOI: 10.3390/ijms22020764
 37. De Almeida Chuffa L.G., Seiva F.R.F., Cuciolo M.S. et al. Mitochondrial functions and melatonin: a tour of the reproductive cancers. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(5):837–63. DOI: 10.1007/s00018-018-2963-0
 38. Sonehara N.M., Lacerda J.Z., Jardim-Perassi B.V. et al. Melatonin regulates tumor aggressiveness under acidosis condition in breast cancer cell lines. *Oncol Lett* 2019;17(2):1635–45. DOI: 10.3892/ol.2018.9758
 39. González-González A., Mediavilla M.D., Sánchez-Barceló E.J. Melatonin: a Molecule for Reducing Breast Cancer Risk. *Molecules* 2018;23(2):336. DOI: 10.3390/molecules23020336
 40. Espino J., Pariente J.A., Rodríguez A.B. Oxidative stress and immunosenescence: therapeutic effects of melatonin. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:670294. DOI: 10.1155/2012/670294
 41. 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
 42. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A. et al. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011;5(2):109–23. DOI: 10.2174/187221411799015408
 43. Goyal R., Gupta T., Bal A. et al. Role of melatonin in breast carcinoma: correlation of expression patterns of melatonin-1 receptor with estrogen, progesterone, and HER2 receptors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2020;28(7):518–23. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000788
 44. Wang T., Liu B., Guan Y. et al. Melatonin inhibits the proliferation of breast cancer cells induced by bisphenol A via targeting estrogen receptor-related pathways. *Thorac Cancer* 2018;9(3):368–75. DOI: 10.1111/1759-7714.12587
 45. Hill S.M., Belancio V.P., Dauchy R.T. et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(3):R183–204. DOI: 10.1530/ERC-15-003
 46. Lopes J., Arnosti D., Trosko J.E. et al. Melatonin decreases estrogen receptor binding to estrogen response elements sites on the *OCT4* gene in human breast cancer stem cells. *Genes Cancer* 2016;7(5-6):209–17. DOI: 10.18632/genesandcancer.107
 47. Rajabi A., Saber A., Pourmahdi M. et al. Anti-cancer effect of melatonin via downregulation of delta-like ligand 4 in estrogen-responsive breast cancer cells. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2020;15(4):329–40. DOI: 10.2174/1574892815666200929145236
 48. Jin Y., Choi Y.J., Heo K., Park S.J. Melatonin as an oncostatic molecule based on its anti-aromatase role in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(1):438. DOI: 10.3390/ijms22010438
 49. Hasan M., Marzouk M.A., Adhikari S. et al. Pharmacological, mechanistic, and pharmacokinetic assessment of novel melatonin-tamoxifen drug conjugates as breast cancer drugs. *Mol Pharmacol* 2019;96(2):272–96. DOI: 10.1124/mol.119.116202
 50. Liu P.I., Chang A.C., Lai J.L. et al. Melatonin interrupts osteoclast functioning and suppresses tumor-secreted RANKL expression: implications for bone metastases. *Oncogene* 2021;40(8):1503–15. DOI: 10.1038/s41388-020-01613-4
 51. Zhou Y., Wang C., Si J. et al. Melatonin up-regulates bone marrow mesenchymal stem cells osteogenic action but suppresses their mediated osteoclastogenesis via MT2-inactivated NF- κ B pathway. *Br J Pharmacol* 2020;177(9):2106–22. DOI: 10.1111/bph.14972
 52. Li T., Jiang S., Lu C. et al. Melatonin: Another avenue for treating osteoporosis? *J Pineal Res* 2019;66(2):e12548. DOI: 10.1111/jpi.12548
 53. Maria S., Samsonraj R.M., Munmun F. et al. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis. *J Pineal Res* 2018;64(3):10.1111/jpi.12465. DOI: 10.1111/jpi.12465
 54. Xu L., Zhang L., Wang Z. et al. Melatonin suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by inactivating the NLRP3 inflammasome. *Calcif Tissue Int* 2018;103(4):400–10. DOI: 10.1007/s00223-018-0428-y
 55. Da W., Tao L., Wen K. et al. Protective role of melatonin against postmenopausal bone loss via enhancement of citrate secretion from osteoblasts. *Front Pharmacol* 2020;11:667. DOI: 10.3389/fphar.2020.00667
 56. Qiu X., Wang X., Qiu J. et al. Melatonin rescued reactive oxygen species-impaired osteogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells in the presence of tumor necrosis factor- α . *Stem Cells Int* 2019;2019:6403967. DOI: 10.1155/2019/6403967
 57. Camacho-Alonso F., Urrutia-Rodríguez I., Oñate-Cabrero D. et al. Cytoprotective effects of melatonin on zoledronic acid-treated human osteoblasts. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(8):1251–7. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.04.006
 58. Yadegari A., Aminzadeh A., Seyyedkhamesi S., Aminian M. The effect of melatonin on prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an animal study in rats. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2020;46(4):266–74. DOI: 10.5125/jkaoms.2020.46.4.266
 59. Wong A.T.Y., Fensom G.K., Key T.J. et al. Urinary melatonin in relation to breast cancer risk: nested case-control analysis in the DOM study and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021n;30(1):97–103. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0822
 60. Sabzichi M., Samadi N., Mohammadian J. et al. Sustained release of melatonin: a novel approach in elevating efficacy of tamoxifen in breast cancer treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;145:64–71. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.042
 61. Rivara S., Pala D., Bedini A., Spadoni G. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012–2014). *Expert Opin Ther Pat* 2015;25(4):425–41. DOI: 10.1517/13543776.2014.1001739
 62. Семиглазова Т.Ю., Осипов М.А., Криворотко П.В. и др. Метформин и мелатонин в неoadъювантной гормонотерапии местно-распространенного РМЖ. *Вопросы онкологии* 2018;64(5):612–9. Semiglazova T.Yu., Osipov M.A., Krivorotko P.V. et al. Metformin and melatonin in neoadjuvant hormone therapy of locally advanced breast cancer. *Voprosy Onkologii = Issues of Oncology* 2018;64(5):612–9. (In Russ.)

63. Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Maydin M.A. et al. Melatonin administered before or after a cytotoxic drug increases mammary cancer stabilization rates in HER2/Neu mice. *Chemotherapy* 2020;65(1–2):42–50. DOI: 10.1159/000509238
64. El-Sokkary G.H., Ismail I.A., Saber S.H. Melatonin inhibits breast cancer cell invasion through modulating DJ-1/KLF17/ID-1 signaling pathway. *J Cell Biochem* 2019;120(3):3945–57. DOI: 10.1002/jcb.27678
65. Xiang S., Dauchy R.T., Hoffman A.E. et al. Epigenetic inhibition of the tumor suppressor ARH1 by light at night-induced circadian melatonin disruption mediates STAT3-driven paclitaxel resistance in breast cancer. *J Pineal Res* 2019;67(2):e12586. DOI: 10.1111/jpi.12586
66. Alonso-González C., Menéndez-Menéndez J., González-González A. et al. Melatonin enhances the apoptotic effects and modulates the changes in gene expression induced by docetaxel in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Oncol* 2018;52(2):560–70. DOI: 10.3892/ijo.2017.4213
67. Ertlav K., Naziroğlu M., Ataizi Z.S., Yıldızhan K. Melatonin and selenium suppress docetaxel-induced TRPV1 activation, neuropathic pain and oxidative neurotoxicity in mice. *Biol Trace Elem Res* 2021;199(4):1469–87. DOI: 10.1007/s12011-020-02250-4
68. Xiang S., Dauchy R.T., Hauch A. et al. Doxorubicin resistance in breast cancer is driven by light at night-induced disruption of the circadian melatonin signal. *J Pineal Res* 2015;59(1):60–9. DOI: 10.1111/jpi.12239
69. Koşar P.A., Naziroğlu M., Övey İ.S., Çiğ B. Synergic effects of doxorubicin and melatonin on apoptosis and mitochondrial oxidative stress in MCF-7 breast cancer cells: involvement of TRPV1 channels. *J Membr Biol* 2016;249(1–2):129–40. DOI: 10.1007/s00232-015-9855-0
70. Ma C., Li L.X., Zhang Y. et al. Protective and sensitive effects of melatonin combined with adriamycin on ER+ (estrogen receptor) breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(2):197–202.
71. Greish K., Sanada I., Saad Ael D. et al. Protective effect of melatonin on human peripheral blood hematopoietic stem cells against doxorubicin cytotoxicity. *Anticancer Res* 2005;25(6B):4245–8.
72. 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
73. Wang N., Li H., Zhu Y. et al. Melatonin protects against Epirubicin-induced ovarian damage. *J Reprod Dev* 2020;66(1):19–27. DOI: 10.1262/jrd.2019-085
74. 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
75. Griffin F., Marignol L. Therapeutic potential of melatonin for breast cancer radiation therapy patients. *Int J Radiat Biol* 2018;94(5):472–7. DOI: 10.1080/09553002.2018.1446227
76. Ben-David M.A., Elkayam R., Gelernter I., Pfeffer R.M. Melatonin for prevention of breast radiation dermatitis: a phase II, prospective, double-blind randomized trial. *Isr Med Assoc J* 2016;18(3–4):188–92.
77. Chen W.Y., Giobbie-Hurder A., Gantman K. et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):381–8. DOI: 10.1007/s10549-014-2944-4
78. Hansen M.V., Andersen L.T., Madsen M.T. et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(3):683–95. DOI: 10.1007/s10549-014-2962-2
79. 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
80. Wang Y.M., Jin B.Z., Ai F. et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1213–20. DOI: 10.1007/s00280-012-1828-8

Вклад авторов

И.И. Еременко, В.Е. Пономарев: концепция и дизайн работы, написание статьи и утверждение ее окончательного варианта;
И.В. Высоцкая, С.Б. Поликарпова, Е.А. Богущ, В.Ю. Кирсанов, М.М. Давыдов: написание статьи и утверждение ее окончательного варианта.

Authors' contributions

I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev: concept and design of the work, writing the article and approval of its final version;
I.V. Vysotskaya, S.B. Polikarpova, E.A. Bogush, V.Yu. Kirsanov, M.M. Davydov: writing the article and approval of its final version.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.И. Еременко / I.I. Eremenko: <https://orcid.org/0000-0002-1335-2393>
В.Е. Пономарев / V.E. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>
И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>
В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-1034-4432>
С.Б. Поликарпова / S.B. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>
Е.А. Богущ / E.A. Bogush: <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>
М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 21.07.2021. **Принята к публикации:** 31.08.2021.

Article submitted: 21.07.2021. **Accepted for publication:** 31.08.2021.