

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-43-53>

Современные возможности коррекции менопаузальных симптомов у больных раком молочной железы с учетом молекулярно-биологических характеристик опухоли (обзор литературы)

И.В. Высоцкая, Е.А. Ким, М.В. Гелетко, Ф.Э. Мисриханова, В.Ю. Кирсанов*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2***Контакты:** Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irinavic63@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Для успешного лечения РМЖ в зависимости от молекулярного типа опухоли и стадии заболевания используют химиотерапию, побочные эффекты которой проявляются менопаузальными симптомами, сексуальной дисфункцией, депрессивными состояниями. Однако не все пациентки получают правильно подобранную терапию менопаузальных симптомов, ассоциированных с терапией РМЖ, что значительно ухудшает их качество жизни. Одним из симптомов, приносящих наиболее сильный дискомфорт, является вазомоторный симптом – форма температурной дисфункции, связанной с периферической вазодилатацией, усилением кожного кровотока и повышением температуры тела, что приводит к чрезмерной потере тепла. Для предотвращения менопаузальных симптомов у пациенток, получающих адъювантную гормонотерапию, рассматриваются различные препараты, многие из которых находятся на экспериментальном этапе разработки. В данном обзоре мы рассмотрели доказанно эффективные и безопасные методы коррекции менопаузальных симптомов у женщин, перенесших химио- и гормонотерапию при РМЖ.

Ключевые слова: менопаузальные симптомы, рак молочной железы, вазомоторные симптомы, адъювантная гормонотерапия, коррекция менопаузальных симптомов, химиотерапия, эндокринная терапия, ингибиторы обратного захвата серотонина, габапентин, фезолинетант, Климадинон, трижды негативный рак молочной железы, *BRCA*-мутации, *HER2*-положительный рак молочной железы, цимицифуга

Для цитирования: Высоцкая И.В., Ким Е.А., Гелетко М.В. и др. Современные возможности коррекции менопаузальных симптомов у больных раком молочной железы с учетом молекулярно-биологических характеристик опухоли (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):43–53. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-43-53

Modern possibilities for the correction of menopausal symptoms in patients with breast cancer, depending on the molecular biological characteristics of the tumor (literature review)

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim, M.V. Geletko, F.E. Misrikhanova, V.Yu. Kirsanov*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia***Contacts:** Irina Viktorovna Vysotskaya vysotskaya.irinavic63@gmail.com

Breast cancer (BC) ranks first in cancer incidence among women. For successful treatment of BC, depending on the molecular type and stage of the disease, chemotherapy is used, the side effects of which are manifested by menopausal symptoms, sexual dysfunction, and depressive states. However, not all patients after BC receive appropriate therapy for menopausal symptoms, what significantly worsens their quality of life. One of the symptoms that brings the most severe discomfort is the vasomotor symptom, a form of temperature dysfunction with peripheral vasodilation and increased cutaneous blood flow that results in increased heat loss. There are several types of drugs that are used to prevent

menopausal symptoms in patients taking endocrine chemotherapy, many of which are in the experimental phase of development. In this review, we will try to identify proven effective and safe methods for correcting menopausal symptoms in women who underwent chemotherapy and endocrine therapy for BC.

Keywords: menopausal symptoms, breast cancer, vasomotor symptoms, adjuvant hormonal therapy, correction of menopausal symptoms, chemotherapy, endocrine therapy, serotonin reuptake inhibitors, gabapentin, fesolinetant, Klimadynon, triple negative breast cancer, *BRCA* mutations, HER2-positive breast cancer, *cimicifuga*

For citation: Vysotskaya I.V., Kim E.A., Geletko M.V. et al. Modern possibilities for the correction of menopausal symptoms in patients with breast cancer, depending on the molecular biological characteristics of the tumor (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):43–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-43-53

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,3 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) в женской популяции. Считается, что в течение жизни заболеть раком данной локализации может каждая 12-я женщина. По данным Всемирной организации здравоохранения, на конец 2020 г. в живых оставались 7,8 млн женщин, у которых за последние 5 лет был диагностирован РМЖ. При этом наиболее многочисленной является группа больных, получающих системное лечение в объеме химио- и гормонотерапии, провоцирующее эстрогеновый дефицит. Симптомы менопаузы в этой когорте часто возникают раньше возраста физиологического наступления менопаузы и могут быть более серьезными, чем при естественной менопаузе. Треть пациенток с онкологическими заболеваниями сообщают о неудовлетворенности качеством обсуждений между врачом и пациентом вопросов репродуктивного здоровья, включая менопаузу. Примерно 60–100 % женщин, перенесших РМЖ, испытывают по крайней мере 1 симптом, связанный с менопаузой [1].

В исследовании М. Peate и соавт. оценивалась распространенность менопаузальных симптомов у пациенток, получавших ранее или получающих в настоящее время лечение по поводу РМЖ. Средний возраст пациенток в группе составил 55,2 года, среднее время с момента постановки диагноза — 5,7 года. Большинство опрошенных получали химиотерапию (66 %) и эндокринную терапию препаратами с антиэстрогенной активностью (64 %). Наиболее распространенными симптомами были приливы/ночная потливость и нарушение сна (оба симптома отмечались в 89 % случаев), сухость влагалища (75 %), перепады настроения (62 %) и сексуальные проблемы (60 %). Симптомы были легкими в 21–33 % случаев, умеренными — в 21–38 %, тяжелыми — в 8–26 % случаев. Снижение качества жизни отмечали 36 % опрошенных. При этом только 32 % было предложено специальное лечение для коррекции проявлений менопаузы [2].

Исходя из вышеприведенных данных, можно заключить, что менопаузальные симптомы и их коррекция — одна из основных проблем данной категории пациенток, требующая эффективного решения.

Сама по себе классическая менопаузальная гормонотерапия (МГТ) неоднократно обсуждалась в контексте риска развития РМЖ. Не далее как в I и II декадах XXI века было проведено большое количество разноплановых исследований, которые, однако, до сих пор не привели к консенсусу. Тем не менее благодаря им можно с определенной степенью уверенности констатировать следующее: МГТ скорее не провоцирует развитие РМЖ, а стимулирует рост изначально имеющейся опухоли. Как полагают эксперты Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS), МГТ если и повышает риск развития РМЖ, то совсем незначительно — менее чем на 0,1 % в год, что составляет <1 случая на 1000 женщин на год использования. Этот уровень схож с риском развития РМЖ при наличии таких очевидных факторов риска, как гиподинамия, ожирение, употребление алкоголя, или даже ниже такового. Таким образом, при назначении МГТ важно учитывать уже имеющиеся у женщины риски и ориентировать ее в первую очередь на устранение управляемых рисков.

Еще одно важное положение, касающееся компонентов классической МГТ: в рекомендациях IMS сказано, что препараты натурального прогестерона обладают специфическими положительными свойствами. В клинических руководствах таких международных сообществ, как Североамериканское общество по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS), Эндокринологическое общество (Endocrine Society), Европейское общество по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society, EMAS) и IMS, отмечено, что риск развития РМЖ на фоне приема гестагенов зависит от типа прогестагена в составе заместительной гормонотерапии (ЗГТ).

В работе S. Rozenberg и соавт. (2021) была проанализирована индивидуализация гормональной терапии в период менопаузы в контексте риска развития РМЖ у женщин с преждевременной недостаточностью яичников и менопаузой в репродуктивном возрасте. У женщин в пери- и постменопаузе с симптомами менопаузы и/или факторами риска остеопороза, нуждающихся в МГТ, индивидуальный риск оценивался с помощью интернет-калькуляторов. Авторы констатировали, что

в большинстве случаев 5-летний риск развития РМЖ низок (<3 %), и МГТ является безопасным вариантом. МГТ следует назначать с осторожностью женщинам с промежуточным риском (3–6 %) и не следует назначать тем, у кого высок риск развития РМЖ (>6 %). МГТ, содержащая только эстрогены, и МГТ, содержащая эстроген–прогестаген, в частности микронизированный прогестерон или дидрогестерон, связаны с более низким риском развития РМЖ по сравнению с другими комбинированными режимами [3].

С другой стороны, приведенные S.M. Wang и соавт. в 2020 г. данные не столь обнадеживают. Авторы исследовали влияние терапии только эстрогенами и эстрогенами совместно с прогестинами на риск развития РМЖ в целом, а также в зависимости от гистологии, статуса рецепторов стероидных гормонов и частоты заболевания раком *in situ*. Участниками были 118 760 женщин в постменопаузе (50–71 год), из которых 75 398 (63,5 %) предоставили информацию об использовании МГТ на начальном этапе в 1996 г. и в ходе последующего обследования в 2004 г. Группа терапии только эстрогенами включала 50 476 женщин с гистерэктомией (31 439 с данными последующего наблюдения), группа комбинированной терапии эстрогеном и прогестероном (ЭПТ) – 68 284 женщины с интактной маткой (43 959 с данными последующего наблюдения). Скорректированные коэффициенты риска (отношение рисков, ОР) оценивались по модели Кокса с использованием возраста в качестве временного показателя с последующим наблюдением до 2011 г. В изученной группе было зарегистрировано 8333 случая РМЖ, из них 2479 у женщин с данными последующего наблюдения. Риск развития РМЖ не был повышен у пациенток на фоне терапии только эстрогенами на исходном этапе (ОР 1,05; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,16), но был выше у женщин, продолжавших использовать ее до 2004 г. (ОР 1,35; 95 % ДИ 1,04–1,75). Любое применение ЭПТ в начале исследования было связано с повышенным риском заболевания в целом (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,44–1,64), причем риск удваивался у женщин с 10 и более годами применения ЭПТ вне зависимости от рака *in situ* и во всех подтипах, определяемых гистологией и статусом эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (все $p < 0,004$). Риск сохранялся у женщин, продолжавших ЭПТ до 2004 г. (ОР 1,80; 95 % ДИ 1,39–2,32). Напротив, никакой связи не наблюдалось у женщин, прекративших ЭПТ до 2004 г. (ОР 1,14; 95 % ДИ 0,99–1,30), из чего авторы сделали вывод о практической значимости интервала применения менопаузальной эстроген-гестагенной терапии [4].

Еще одна когорта, которая всегда активно обсуждалась, – носительницы *BRCA*-мутаций, т.е. категория высокого риска развития РМЖ.

В 2018 г. был опубликован один из первых крупных метаанализов, посвященных выяснению возможного отрицательного влияния ЗГТ после профилактического удаления яичников на риск развития РМЖ у женщин – носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [5]. В базах данных PubMed и Scopus был осуществлен поиск статей с выявлением исследований, сравнивающих сальпингоовариэктомию с ЗГТ или без нее. В последующий анализ вошли только те публикации, где отмечались случаи возникновения РМЖ. Риск возникновения заболевания был основной конечной точкой. В результате в группу анализа вошли 1100 пациенток. Не отмечено более высокого риска развития РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2*, получавших ЗГТ после сальпингоовариэктомии (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,63–1,52). Наблюдалась небольшая незначительная польза в снижении риска на фоне ЗГТ с одним эстрогеном по сравнению с эстроген-гестагенной терапией (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,25–1,15) [5].

В похожей работе S. Rozenberg и соавт. (2021) попытались определить оптимальный возрастной интервал применения МГТ у данной категории пациенток. Результат был получен следующий: носительницы мутаций *BRCA1/2* после двусторонней сальпингоовариэктомии, снижающей риск, без наличия рака в личном анамнезе имеют повышенный риск развития РМЖ. Тем не менее авторы считают возможным ее применение в возрасте до 50 лет [6].

В 2021 г. было проведено подробное эпидемиологическое исследование (19413 702 участника) на основе анализа публикаций в следующих базах данных: PubMed, Web of Science и Scopus. Анализ включал проспективные когортные исследования, посвященные ассоциации между возникновением РМЖ и наличием 15 факторов (рис. 1).

Из представленных данных следует, что эстроген-гестагенная терапия в менопаузе является наиболее значимым фактором риска последующего развития заболевания (полученный коэффициент риска 1,6 – один из самых высоких).

Неоднозначность представленных данных свидетельствует о том, что до настоящего времени вопрос использования МГТ в обычной женской популяции не может считаться решенным, а ее роль как негативного фактора риска представляет собой определенную проблему [7].

По существующим рекомендациям как российских, так и международных сообществ гинекологов, классическая МГТ в группе пациенток, перенесших РМЖ с положительными стероидными рецепторами, противопоказана. Данная рекомендация не требует особых обсуждений, поскольку учитывает основы патогенеза гормоночувствительных опухолей. Другой вопрос – есть ли альтернатива? Без сомнения, особенно если мы говорим о вазомоторной симптоматике.

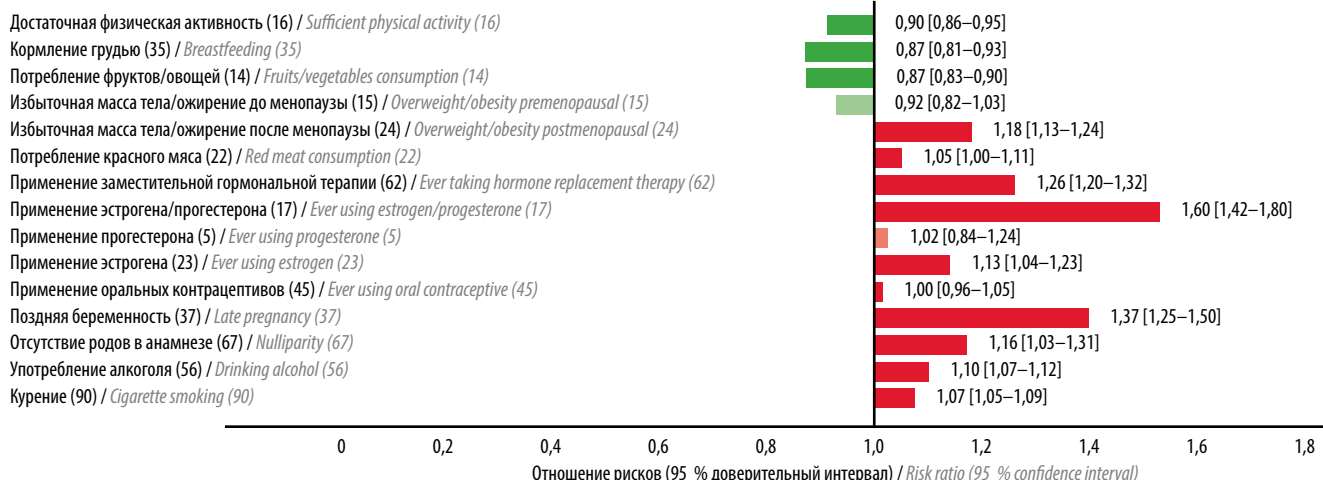


Рис. 1. Наиболее значимые факторы риска развития рака молочной железы

Fig. 1. Most significant risk factors for breast cancer

В разные годы в ряде экспериментальных и клинических исследований были изучены причинно-следственные взаимосвязи возникновения нейровегетативных симптомов при естественном снижении уровня циркулирующих эстрогенов [8–14]. В них было показано, что тахикинины являются одним из крупнейших семейств пептидов, участвующих в нейротрансмиссии и воспалительных процессах. Три классическими членами семейства тахикининов являются вещество P (substance P, SP), нейрокинин А (neurokinin A, NKA) и нейрокинин В (neurokinin B, NKB). Рецепторы тахикинина разделены на 3 различных типа: рецепторы нейрокинаина 1 (NK1), NK2 и NK3, которые имеют преимущественное (но не исключительное) сродство к SP, NKA и NKB соответственно.

N. E. Rance и соавт. выдвинули гипотезу, что приливы могут быть вызваны специфическими гипоталамическими нейрональными путями, которые включают киссептин/NKB/динорфин-нейроны (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin, KNDy). Авторы показали, что абляция нейронов KNDy уменьшает вазодилатацию и частично блокирует влияние дефицита эстрогена на терморегуляцию. Рецептор NK3 и его лиганд NKB также вовлечены в этот процесс. Так появился, а сейчас уже вошел в клиническую практику препарат фезолинтант — селективный антагонист рецепторов NK3 [10].

На этом создание направленных агентов не остановилось. К следующему поколению подобных лекарственных препаратов относится экспериментальный препарат NT-814, мишенями для которого являются рецепторы NK1 и NK3.

M. Trower и соавт. (2020) в своей работе привели результаты RELENT-1 — 14-дневного рандомизированного контролируемого исследования II фазы, посвященного изучению безопасности, эффективности и фармакокинетики NT-814 (50, 100, 150 и 300 мг/сут)

в сравнении с плацебо у 76 женщин в постменопаузе с приливами средней и тяжелой степени. Из полученных результатов следует, что по завершении исследования частота приливов снизилась на 84 % ($p < 0,001$) от исходного уровня в группе приема NT-814 в дозе 150 мг/сут по сравнению с 37 % в группе плацебо и 24 % ($p = 0,048$), 59 % ($p = 0,155$) и 66 % ($p = 0,022$) в группах приема NT-814 в дозах 50, 100 и 300 мг/сут соответственно. Аналогичной была результативность в отношении улучшения качества сна [13].

Схожими оказались результаты исследования SWITCH-1, опубликованные также в 2020 г. Данное 12-недельное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование II фазы с участием женщин в постменопаузе с вазомоторными симптомами средней и тяжелой степени было разработано для определения оптимальных доз NT-814. Пациентки были рандомизированы в группы плацебо или приема NT-814 в разных дозах (40, 80, 120 или 160 мг/сут). Статистически значимые улучшения настроения, сна и уменьшение приливов наблюдались в группах, где NT-814 применялся в дозах 120 и 160 мг/сут. Никаких серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, зарегистрировано не было.

Один из известных механизмов появления менопаузальных симптомов связан с нейромедиатором серотонином. Эстрогены стимулируют выработку серотонина и эндорфинов, следовательно, уровень серотонина снижается на 50 % после менопаузы, что соответствует изменению уровня эстрогена. Снижение уровня серотонина приводит к повышению уровня норадреналина, что изменяет параметры термонейтральной зоны в гипоталамусе. С данными фактами связана эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в терапии климактерия и коррекции вазомоторной симптоматики менопаузального периода.

Несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований красноречиво продемонстрировали статистически значимое снижение тяжести и/или частоты приливов при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [15].

Противосудорожный препарат габапентин также применялся по поводу вазомоторных симптомов в менопаузе. При его использовании в дозе 300 мг зарегистрировано снижение частоты приливов на 44 % и снижение их тяжести на 46 %, в то время как в группе плацебо снижение частоты и тяжести приливов составило 15 и 30 % соответственно. На результаты не влияли возраст пациенток и использование тамоксифена. Габапентин может иметь преимущества перед другими видами лечения, поскольку не ингибирует ферменты цитохрома P450, играющие важную роль в метаболизме тамоксифена и других препаратов [16].

Препараты растительного происхождения, к которым относится оригинальный лекарственный растительный препарат Климадинон[®], также являются разумной альтернативой с точки зрения коррекции нейроэндокринных симптомов. В базовых исследованиях были определены основные эффекты препарата (рис. 2, 3).

В ходе крупного международного исследования, проведенного К. Raus и соавт. (2006), с участием 375 женщин, принимавших Климадинон[®] в течение 52 нед, выявлено снижение среднего количества приливов на 80,7 % (см. рис. 2) [17].

По данным исследования, проведенного Г.Д. Гордеевой (2003) и включавшего 94 женщины, по окончании курса лечения Климадиноном[®] зафиксировано улучшение эмоционального состояния более чем у 80 % пациенток: частота перепадов настроения снизилась на 82 %, раздражительность — на 82 %, признаки депрессии — на 88 % (см. рис. 3) [18].

С целью изучения влияния Климадинона[®] на сон было проведено исследование, в котором фитопрепарат

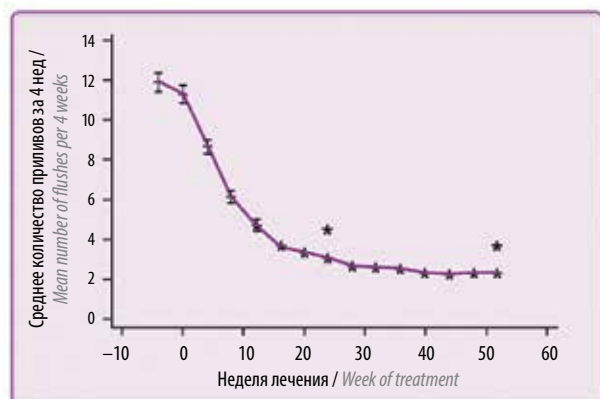


Рис. 2. Динамика количества приливов при лечении Климадиноном[®]
Fig. 2. Dynamics of flushes frequency during therapy with Klimadynon[®]

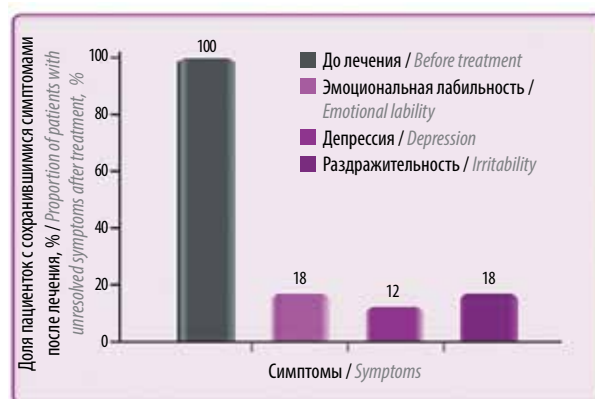


Рис. 3. Динамика эмоциональной симптоматики менопаузы при лечении Климадиноном[®]

Fig. 3. Dynamics of emotional symptoms of menopause during treatment with Klimadynon[®]

рат сравнивали с гормональным средством. Оба улучшали качество сна женщин, при этом Климадинон[®] был более эффективен. На фоне его приема начиная с 4-й недели терапии сократилось число ночных пробуждений и на 23 % снизилась частота ранних пробуждений [19].

В 2022 г. были опубликованы не менее интересные результаты. Авторы использовали Климадинон[®] у 31 пациентки с верифицированным протоковым преинвазивным раком в течение 15–36 дней. Основной целью было определить в предоперационном исследовании влияние экстракта цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) на объем опухоли и клеточную пролиферацию, измеренную по экспрессии маркера активности опухоли Ki-67. Результаты были следующими: экспрессия Ki-67 уменьшилась незначительно, объем опухоли, уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона существенно не изменились. О нежелательных явлениях III или IV степени тяжести не сообщалось. По итогам исследования ученые пришли к выводу о том, что применение экстракта цимицифуги не оказало существенного влияния на клеточную пролиферацию, объем опухоли или частоту прогрессирования до инвазивного заболевания у пациенток с протоковой карциномой *in situ* [20].

В этом же году появились результаты еще одного исследования под названием «Новые терапевтические возможности *Cimicifuga racemosa* благодаря АМФК-зависимым метаболическим эффектам» [21]. Был проведен всесторонний обзор литературы с использованием базы данных PubMed для статей, опубликованных до сентября 2021 г. Результаты исследования таковы: менопауза — проявление общего процесса старения со специфическими метаболическими изменениями, которые усугубляют ее симптомы, ускоряющиеся из-за истощения эстрогена и связанной с ним дисрегуляции нейротрансмиттеров. Экстракты цимицифуги с их метаболическими эффектами смягчают

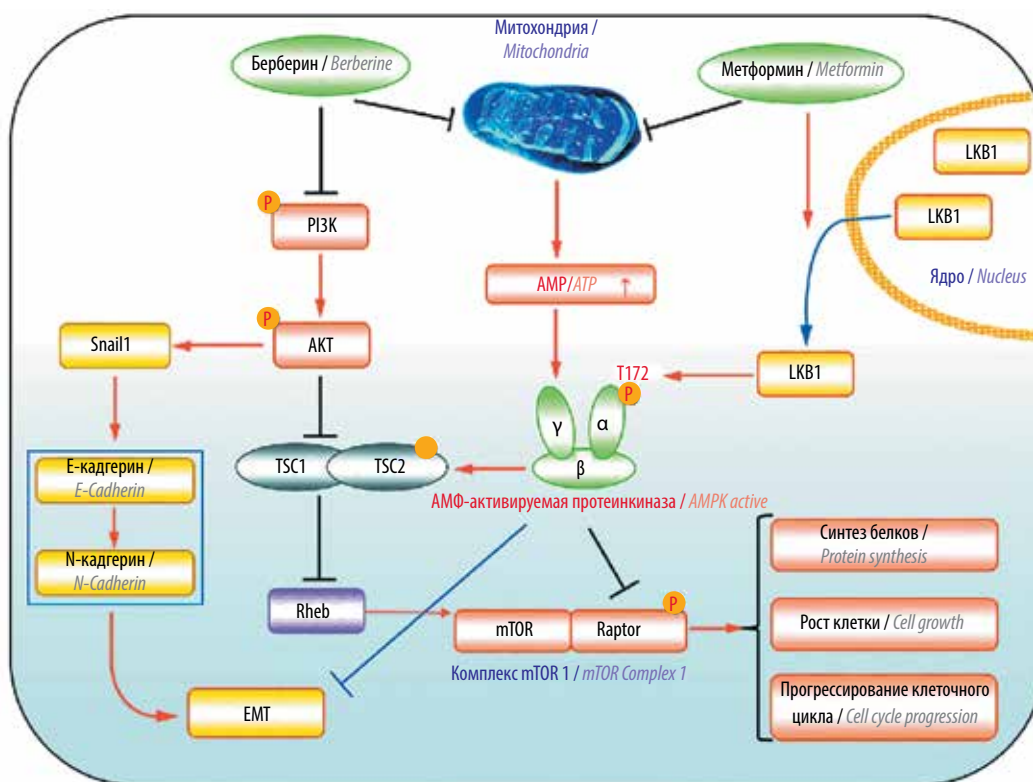


Рис. 4. Метаболические эффекты *Cisticifuga racemosa*

Fig. 4. Metabolic effects of *Cisticifuga racemosa*

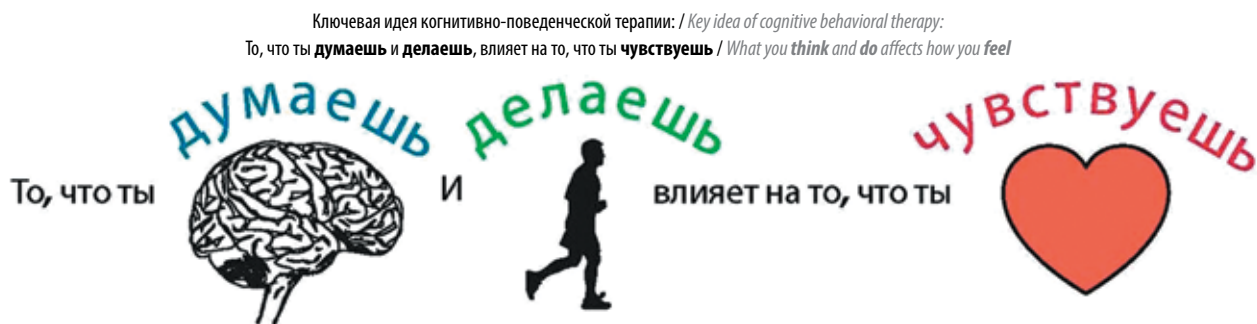


Рис. 5. Концепция когнитивно-поведенческой терапии

Fig. 5. Concept of cognitive behavioral therapy

климактерические симптомы, но могут также модулировать сам процесс старения. Центральное место в этих эффектах занимает воздействие на ключевой метаболический регулятор – AMP-активируемую протеинкиназу (рис. 4). AMP-активируемая протеинкиназа способствует клеточной аутофагии, энергосберегающему механизму выживания в низкоэнергетических состояниях, ингибированию mTOR – механической мишени рапамицина (PI3K/AKT/mTOR – основной сигнальный каскад, контролирующий рост, деление и пролиферацию клеток, через него также осуществляется репрограммирование опухоль-ассоциированных макрофагов).

В ряде случаев, особенно когда пациентка по определенным причинам не планирует использование те-

рапевтической поддержки, возможно применение когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) (рис. 5). КПТ – научно обоснованный метод лечения тревожных расстройств, расстройств сна и настроения и т. д.

В исследованиях MENOS1 и MENOS2 была проанализирована эффективность КПТ как варианта негормональной коррекции вазомоторных симптомов менопаузы [22, 23].

В исследование MENOS1 вошли 96 пациенток с симптомами менопаузы, вызванными лечением РМЖ, 47 из которых были случайным образом распределены в группу КПТ, а 49 – в группу обычного ухода. Анкеты заполнялись на начальной стадии, через 9 и 26 нед после рандомизации. КПТ была эффективна в снижении рейтинга проблем через 9 нед независимо от

возраста пациентки, индекса массы тела, времени с момента постановки диагноза РМЖ, состояния менопаузы на момент постановки диагноза или типа лечения рака (лучевая терапия, химио- или гормонотерапия). Эффект лечения был значительно выше у женщин, не получавших химиотерапию, у женщин с более высоким уровнем психологического стресса на исходном этапе и у темнокожих женщин [22].

Как и MENOS1, исследование MENOS2 показало преимущество в снижении тяжести приливов, но не их частоты у пациенток с РМЖ. NAMS рекомендует подобную терапию некоторым женщинам в качестве безрискового лечения под руководством сертифицированного лечащего врача [24].

В течение последних лет было опубликовано несколько работ, в которых в стандартизированной форме приведены возможные варианты альтернативной коррекции менопаузальной симптоматики, приемлемые для пациенток, перенесших РМЖ. Приводим одну из них (табл. 1) [25].

Современная классификация РМЖ, определяемая молекулярными подтипами, свидетельствует о чрезвычайной неоднородности заболевания как в биологическом, так и в статистическом смысле (рис. 6). Численно доминируют люминальные опухоли, поэтому вышеприведенные исследования касались прежде всего рецептороположительных новообразований, хотя качество жизни — фактор, который не может игнорироваться и в других группах заболевших. Если же учесть тот факт, что в случае лечения трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) доминирующей опцией будут цитостатики, индуцирующие менопаузу у молодых пациенток, то данный вопрос для них столь же актуален.

К сожалению, число источников литературы, посвященных данному вопросу, весьма ограничено.

В нескольких экспериментальных и клинических исследованиях обсуждаются эффекты мелатонина, хорошо известного корректора циркадных механизмов. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин) — основной гормон, вырабатываемый шишковидной железой под влиянием цикла темноты/света, обладает большим количеством терапевтических возможностей. Он использовался в нескольких странах для лечения нарушений циркадного ритма, нарушений сна при смене часовых поясов и нарушений цикла сон — бодрствование у слепых людей и сменных рабочих. Рецепторы мелатонина MT1 и MT2 являются основными медиаторами его физиологического действия. В дополнение к хронобиологической роли мелатонин у млекопитающих обладает седативным, антиоксидантным, анксиолитическим, антидепрессивным, противосудорожным и обезболивающим действием [26].

Изучая механизмы влияния мелатонина на биохимические и биологические процессы в клетке, M. Ez-zati и соавт. показали, что он является мощным поглотителем свободных радикалов и влияет на функцию репродуктивной системы и женское бесплодие через рецепторы MT1 и MT2. Исследования на опухолевых клеточных линиях показывают, что мелатонин модулирует сигнальные пути опухолевых клеток, что приводит к ингибированию роста как *in vivo*, так и *in vitro* моделей. Основной вывод авторов следующий: использование мелатонина в комбинации с адъювантной терапией может принести пользу благодаря уменьшению побочных эффектов лучевой и химиотерапии [27].

В связи с необходимостью эффективной гормональной терапии для лечения симптомов менопаузы без увеличения риска развития РМЖ совместное с естественной низкой дозой гормональной терапии введение мелатонина в ночное время было оценено B.R. Dodda и соавт. (2019) у мышей, у которых разви-

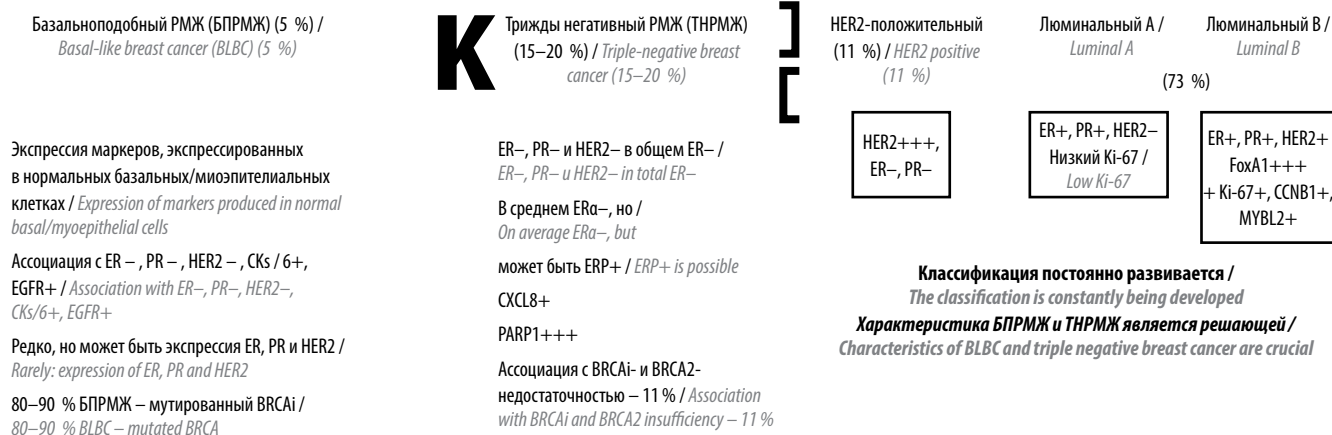


Рис. 6. Молекулярная классификация рака молочной железы (РМЖ). ER — эстрогеновые рецепторы, PR — прогестероновые рецепторы

Fig. 6. Molecular classification of breast cancer. ER — estrogen receptors, PR — progesterone receptors

Таблица 1. Методы медикаментозной коррекции симптомов менопаузы [25]

Table 1. Pharmacotherapy for menopause symptoms [25]

| Класс препарата Drug class | Доза Dose | Клинические эффекты Clinical effects |
|--|---|---|
| Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Selective serotonin reuptake inhibitors | | |
| Пароксетина соль Paroxetine salt | 7,5 мг/сут 7.5 mg/day | Снижение частоты и тяжести приливов, увеличение продолжительности сна. Ограниченное влияние на массу тела и сексуальную функцию. Reduced frequency and severity of flushes; longer sleep. Limited effect on body weight and sexual function |
| Пароксетин Paroxetine | 10–25 мг/сут 10–25 mg/day | Снижение частоты и тяжести приливов Reduced frequency and severity of flushes |
| Циталопрам Citalopram | 10–20 мг/сут 10–20 mg/day | Снижение частоты и тяжести сердечной недостаточности, но результаты неоднозначны Reduced frequency and severity of heart failure; however, the results are controversial |
| Эсциталопрам Escitalopram | 10–20 мг/сут 10–20 mg/day | Снижение частоты и тяжести приливов, повышение качества сна. Ограниченное влияние на сексуальную функцию (10 мг/сут) Reduced frequency and severity of flushes; improved sleep. Limited effect on sexual function (10 mg/day) |
| Флуоксетин Fluoxetine | 20 мг/сут 20 mg/day | Умеренные или незначительные улучшения Moderate or minor improvements |
| Сертралин Sertraline | — | Умеренные или незначительные улучшения Moderate or minor improvements |
| Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors | | |
| Десвенлафаксин Desvenlafaxine | 75 мг/сут или 2 раза в день 75 mg/day or twice a day | Снижение частоты и тяжести приливов Reduced frequency and severity of flushes |
| Венлафаксин Venlafaxine | 37,5–75,0 мг/сут 37.5–75.0 mg/day | Снижение частоты и тяжести приливов, повышение качества сна. Ограниченное влияние на сексуальную функцию Reduced frequency and severity of flushes; better sleep. Limited effect on sexual function |
| Габапентиноиды Gabapentinoids | | |
| Габапентин Gabapentin | 300–900 мг/сут 300–900 mg/day | Снижение частоты и тяжести приливов Reduced frequency and severity of flushes |
| Прегабалин Pregabalin | 75–150 мг 2 раза в день 75–150 mg twice a day | Снижение частоты и тяжести приливов Reduced frequency and severity of flushes |
| Оксибутинин Oxybutynin | 2,5–5,0 мг 2 раза в день 2.5–5.0 mg twice a day | Снижение еженедельного показателя Reduced weekly parameter |
| Клонидин (пластырь) Clonidine transdermal (skin patch) | 0,1–0,3 мг/нед 0.1–0.3 mg/week | Умеренное улучшение по сравнению с плацебо и другими негормональными фармакологическими средствами Moderate improvement compared to placebo and other non-hormonal treatments |

ся первичный и метастатический HER2-положительный РМЖ. Авторами исследования получены интересные и, возможно, перспективные результаты: по отдельности мелатонин и ЭПТ существенно не влияли на развитие РМЖ в интервале до 14 мес, но в сочетании терапия мелатонином, эстрадиолом и прогестероном значительно подавляла образование опухоли.

Это подавление было связано с влиянием на частоту возникновения опухоли, но не на латентность [28].

Мелатонин и ЭПТ взаимодействуют, изменяя баланс изоформ рецепторов прогестерона и значительно увеличивая экспрессию белка PRA только в молочных железах. Добавки мелатонина влияли на морфологию молочной железы, увеличивая третичное разветвление

в молочных железах мыши и дифференцировку в культурах эпителиальных клеток молочной железы человека.

Масса матки в лютеиновой фазе была повышена после длительного воздействия ЭПТ, но не терапии мелатонином, эстрадиолом и прогестероном, что указывает на то, что добавки мелатонина могут уменьшить стимуляцию матки, вызванную эстрогеном.

Добавление мелатонина значительно снизило частоту метастазов в легкие у мышей, т.е. мелатонин задерживает образование метастатических поражений и/или снижает агрессивность в модели HER2-положительного РМЖ.

Сейчас, говоря о РМЖ, мы не имеем в виду одно заболевание. Мы понимаем, что каждый раз встречаемся с конкретным подтипом с конкретным течением, набором биологических особенностей и лечебных подходов. Это особенно наглядно демонстрирует ТНРМЖ (табл. 2).

К большому сожалению, нам не удалось обнаружить литературу, которую можно было бы использовать для анализа тенденций лекарственной коррекции менопаузальных симптомов у пациенток, имеющих диагноз ТНРМЖ. Ниже мы приводим обзор, где авторы пытаются в какой-то степени прояснить проблему.

Справедливо констатируя, что ТНРМЖ чаще встречается у молодых женщин, а лечение почти всегда

Таблица 2. Молекулярные характеристики трижды негативного рака молочной железы
Table 2. Molecular characteristics of triple negative breast cancer

| Подтип Subtype | Характеристика Characteristics |
|---|--|
| Базальноподобный 1 Basal-like 1 | <i>BRCA1/2</i> . Мутации в гене <i>p53</i> , избыток экспрессии генов, связанных с пролиферацией (<i>myc</i> и <i>Ki67</i>), низкая экспрессия белков ретинобластомы (RP), повышенные уровни протеинов, участвующих в моделировании ответов на повреждение ДНК <i>BRCA1/2</i> . Mutations in the <i>p53</i> gene; overexpression of genes associated with cell proliferation (<i>myc</i> and <i>Ki67</i>); low retinoblastoma protein (RP) expression; increased levels of DNA damage response proteins |
| Базальноподобный 2 Basal-like 2 | <i>BRCA1/2</i> . Мутации в гене <i>p53</i> , избыток экспрессии генов, связанных с пролиферацией (<i>myc</i> и <i>Ki67</i>), низкая экспрессия белков ретинобластомы (RP), повышенные уровни протеинов, участвующих в моделировании ответов на повреждение ДНК <i>BRCA1/2</i> . Mutations in the <i>p53</i> gene; overexpression of genes associated with cell proliferation (<i>myc</i> and <i>Ki67</i>); low retinoblastoma protein (RP) expression; increased levels of DNA damage response proteins |
| Иммуномодулирующий Immunomodulatory | <i>TP53</i> . Повышенные уровни транскрипционных факторов, включающих интерфероны и фактор некроза опухоли (TNF), а также гиперактивные янус-киназы (JAK)/сигнальные передатчики и активаторы транскрипции (STAT), и ядерный фактор κB (<i>NF-κB</i>) <i>TP53</i> . Increased expression of transcription factors including interferons and tumor necrosis factor (TNF), as well as hyperactive janus kinases (JAK)/signal transmitters, transcription activators (STAT), and nuclear factor κB (<i>NF-κB</i>) |
| Мезенхимальный стволовой Mesenchymal stem cell | Избыточные уровни рецептора эпидермального фактора роста, фосфорилированного протеина киназы Б (АКТ) и мутированной формы <i>PI3K</i> . Повышенная экспрессия факторов роста (TGF- β), рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецептора фактора роста фибробластов (FGFR). Сверхвыраженные пути сигнальной трансдукции: <i>PI3K</i> и <i>mTOR</i> , Wnt/ β -катенин. Повышенная эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация (EMT) и клеточная подвижность Overexpression of epidermal growth factor receptor, phosphorylated protein kinase B (AKT) and <i>PI3K</i> mutations. Overexpression of growth factors (TGF- β), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR). Overexpressed signal transduction pathways: <i>PI3K</i> and <i>mTOR</i> , Wnt/ β -catenin. Increased epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cellular motility |
| Мезенхимальный Mesenchymal | Высокая экспрессия протеинов, регулирующих пролиферацию клеток (Ki-67), повышенная экспрессия факторов роста: TGF- β , PDGFR и FGFR, сверхвыраженные пути сигнальной трансдукции: <i>PI3K</i> и <i>mTOR</i> , Wnt/ β -катенин. Повышенная эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация (EMT) и клеточная подвижность Overexpression of proteins regulating cell proliferation (Ki-67) and growth factors: TGF- β , PDGFR and FGFR; overexpressed signal transduction pathways: <i>PI3K</i> and <i>mTOR</i> , Wnt/ β -catenin. Increased epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cellular motility |
| Люминальный андроген-рецептор-положительный Luminal androgen-receptor positive | Повышенный уровень андрогеновых рецепторов (AR), сверхэкспрессия эндогенных AR-лигандов и мутации в генах <i>PIC3CA</i> , <i>PTEN</i> . AR преобладают при карциномах ранних стадий и метастатических карциномах, но их уровень и активность отличаются у разных пациентов в зависимости от содержания рецепторов эстрогена Overexpression of androgen receptors (ARs), overexpression of endogenous AR ligands, and mutations in <i>PIC3CA</i> and <i>PTEN</i> genes. ARs prevail in early-stage carcinomas and metastatic carcinomas; however, their level and activity differ in patients depending on the level of estrogen receptors |

включает химиотерапию, которая может привести к преждевременной недостаточности яичников и серьезно повлиять на качество жизни, М. van Barele и соавт. (2021) задаются вопросом о возможной коррекции [29]. Применение в этих целях классической МГТ, по их мнению, не оправдано в связи с неубедительностью данных о ее безопасности. В нескольких рандомизированных исследованиях было зарегистрировано повышение коэффициента риска рецидивирования после МГТ у больных ТНРМЖ. Авторы отмечают недоказанность утверждения о нечувствительности данного подтипа к гормонам. В этом случае как для эстрогенов, так и для прогестагенов существуют потенциальные альтернативы для оказания их воздействия, начиная от преобразования ре-

цепторов и заканчивая альтернативными рецепторами, способными связывать эстрогены, а также паракринными путями, такими как RANK/RANKL, которые могут заставить прогестагены косвенно стимулировать рост и метастазирование ТНРМЖ. И еще один факт: МГТ может влиять и на другие гормоны, такие как андрогены, особенно если мы имеем в виду люминальный андрогеночувствительный подтип.

Подытоживая вышеизложенное, необходимо отметить, что поиск опций, корректирующих симптомы менопаузы у пациенток с HER2-положительным и трижды негативным вариантами РМЖ, — одно из важнейших и перспективных направлений дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mazor M., Lee K., Dhruva A. et al. Menopausal-related symptoms in women one year after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage* 2018;55(4):1138–51.e1. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.11.030
2. Peate M., Saunders C., Cohen P. et al. Who is managing menopausal symptoms, sexual problems, mood and sleep disturbance after breast cancer and is it working? Findings from a large community-based survey of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2021;187:427–35. DOI: 10.1007/s10549-021-06117-7
3. Rozenberg S., Di Pietrantonio V., Vandromme J. Hormone therapy during menopause and the risk of breast cancer. *Best Pract Clin Endocrinol* 2021;35(6):101577. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101577
4. Wang S.M., Pfeiffer R.M., Gierach G.L. et al. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. *Breast Cancer Res* 2020;22(129). DOI: 10.1186/s13058-020-01365-9
5. Marchetti C., De Felice F., Boccia S. et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111–5. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.018
6. Rozenberg S., Di Pietrantonio V., Vandromme J., Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35(6):101577. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101577
7. Poorolajal J., Heidarimogh F., Karami M. et al. Factors for the primary prevention of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Res Health Sci* 2021;21(3):e00520. DOI: 10.34172/jrhrs.2021.57
8. Garcia-Recio S., Gascón P. Biological and pharmacological aspects of the NK1-receptor. *Biomed Res Int* 2015;2015:495704. DOI: 10.1155/2015/495704
9. Page N.M. New challenges in the study of the mammalian tachykinins. *Peptides* 2005;26(8):1356–68. DOI: 10.1016/j.peptides.2005.03.030
10. Rance N.E., Dacks P.A., Mittelman-Smith M.A. et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol* 2013;34(3):211–27. DOI: 10.1016/j.yfrne.2013.07.003
11. Rometo A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L., Rance N.E. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2744–50. DOI: 10.1210/jc.2007-0553
12. Rance N.E., Young W.S. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology* 1991;128(5):2239–47. DOI: 10.1210/endo-128-5-2239
13. Trower M., Anderson R.A., Ballantyne E. et al. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial. *Menopause* 2020;27(5):498–505. DOI: 10.1097/GME.0000000000001500
14. Simon J., Anderson R.A., Ballantyne E. et al. OR11-03 NT-814, a non-hormonal dual neurokinin 1,3 receptor antagonist markedly improves vasomotor symptoms in post-menopausal women; results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study (SWITCH-1). *J Endocr Soc* 2020;4(Suppl 1):OR11-03. DOI: 10.1210/jendso/bvaa046.2071
15. Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: A concise review. *J Midlife Health* 2019;10(1):6–13. DOI: 10.4103/jmh.JMH_7_19
16. Walling A.D. Gabapentin reduces hot flashes in breast cancer survivors. *Am Fam Physician* 2006;73(6):1100–2.
17. Raus K., Brucker C., Gorkow C., Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea or Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006;13(4):678–91. DOI: 10.1097/01.gme.0000196813.34247.e2
18. Гордеева Г.Д. Эффективность применения фитопрепарата Климадинон у женщин с менопаузальным синдромом различного генеза. *Репродуктивное здоровье женщины* 2003;1(13):84–90.
19. Gordeeva G.D. Efficacy of phyto-pharmaceutical climadinon in women with menopausal syndrome of various genesis. *Reproduktivnoe zdorovye zhenshchiny = Women's Reproductive Health* 2003;1(13):84–90. (In Russ.)
20. Wuttke W., Raus K., Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006;55S:S83–S91. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.06.020
21. Trant A.A., Chagpar A., Wei W. et al. The effect of Black cohosh on Ki67 expression and tumor volume: A pilot study of ductal carcinoma *in situ* patients. *Integr Cancer Ther* 2022;21:15347354221137290. DOI: 10.1177/15347354221137290

21. Drewe J., Boonen G., Culmsee C. Treat more than heat – New therapeutic implications of *Cimicifuga racemosa* through AMPK-dependent metabolic effects. *Phytomedicine* 2022;100:154060. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154060
22. Mann E., Smith M., Hellier J., Hunter M.S. A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment (MENOS 1): Trial protocol. *BMC Cancer* 2011;11:44. DOI: 10.1186/1471-2407-11-44
23. Ayers B., Smith M., Hellier J. et al. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): A randomized controlled trial. *Menopause* 2012;19(7):749–59. DOI: 10.1097/gme.0b013e31823fe835
24. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22(11):1155–72; quiz 1173–4. DOI: 10.1097/GME.0000000000000546
25. Sahni S., Lobo-Romero A., Smith T. Contemporary non-hormonal therapies for the management of vasomotor symptoms associated with menopause: A literature review. *TouchREV Endocrinol* 2021;17(2):133–7. DOI: 10.17925/EE.2021.17.2.133
26. Rios E.R., Venâncio E.T., Rocha N.F. et al. Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends. *Int J Neurosci* 2010;120(9):583–90. DOI: 10.3109/00207454.2010.492921
27. Ezzati M., Velaei K., Kheirjou R. Melatonin and its mechanism of action in the female reproductive system and related malignancies. *Mol Cell Biochem* 2021;476(8):3177–90. DOI: 10.1007/s11010-021-04151-z
28. Dodda B.R., Bondi C.D., Hasan M. et al. Co-administering melatonin with an estradiol-progesterone menopausal hormone therapy represses mammary cancer development in a mouse model of HER2-positive breast cancer. *Front Oncol* 2019;9:525. DOI: 10.3389/fonc.2019.00525
29. Van Barele M., Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Louwers Y.V. et al. Estrogens and progestogens in triple negative breast cancer: Do they harm? *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2506. DOI: 10.3390/cancers13112506

Вклад авторов

И.В. Высоцкая, Е.А. Ким: концепция, обзор данных литературы и написание статьи;
 М.В. Гелетко: анализ данных, поиск литературы, редактирование статьи;
 Ф.Э. Мисриханова: анализ данных, редактирование статьи;
 В.Ю. Кирсанов: концепция, анализ данных.

Authors' contributions

I.V. Vysotskaya, E.A. Kim: concept, review of literature data and writing the article;
 M.V. Geletko: data analysis, research literature, editing the article;
 F.E. Misrikhanova: data analysis, editing the article;
 V.Yu. Kirsanov: concept, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>
 Е.А. Ким / E.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4893-8770>
 М.В. Гелетко / M.V. Geletko: <https://orcid.org/0000-0001-9432-1064>
 Ф.Э. Мисриханова / F.E. Misrikhanova: <https://orcid.org/0009-0005-6328-9109>
 В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>

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.