

СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., ОСИПОВ М.А., НОВИК А.В., КЛИМЕНКО В.В., АНИСИМОВ В.Н.  
SEMIGLAZOVA T.U., OSIPOV M.A., NOVIK A.V., KLIMENKO V.V., ANISIMOV V.N.

## Перспективы использования мелатонина в клинической онкологии

### Perspectives of melatonin use in clinical oncology

**Цитирование:** Semiglazova T.U., Osipov M.A., Novik A.V., Klimenko V.V., Anisimov V.N. Perspectives of melatonin use in clinical oncology. *Malignant Tumours* 2016; 4: 21–29.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–4–21–29

#### Аннотация

В 21-м веке достигнуты значительные успехи в лекарственном лечении злокачественных опухолей. Применение новых препаратов позволяет увеличить время до прогрессирования заболевания, продолжительность жизни больных, улучшить ее качество. В последнее время активно изучается противоопухолевая активность гормона эпифиза мелатонина. Этой теме посвящены многочисленные опыты *in vitro/ in vivo*, в которых показана способность мелатонина тормозить злокачественный рост и потенцировать действие цитостатиков. В данном обзоре освещены данные о использовании мелатонина при лечении пациентов с солидными опухолями. Мелатонин использовался как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией. Согласно результатам этих исследований применение мелатонина приводит к увеличению объективных ответов и общей выживаемости пациентов и к снижению частоты побочных эффектов химиотерапии. Однако этот гормон эпифиза до сих пор рутинно не используется в клинической онкологии и его активность следует изучать в дальнейшем в рамках рандомизированных клинических исследований.

#### Abstract

Nowadays great successes have been reached in chemotherapy treatment of cancer. New medications let increase time to progression, overall survival and to improve a quality of life. Recently, antitumor activity of melatonin is actively investigated. Many *in vitro/in vivo* studies are devoted to this topic. In these trials was shown ability of melatonin to inhibit tumor growth and to potentiate the cytotoxic effects of chemotherapy. This review describes the use of melatonin in the treatment of patients with solid tumors. Melatonin has been used in both monotherapy and in combination with chemotherapy and immunotherapy. According to these studies, the use of melatonin increases the objective response and overall survival of patients and reduce the incidence of side effects of chemotherapy. However, this epiphyseal hormone does not routinely used in clinical oncology and will be must to investigate it in more clinical trials.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

мелатонин, химиотерапия, клинические исследования

#### KEY WORDS

melatonin, chemotherapy, clinical trials

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Семиглазова Татьяна Юрьевна** – д.м.н., заведующая отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

#### CONTACT INFORMATION

**Semiglazova Tatiana Yuryevna** – MD, PhD, DSc, professor, Head of Department, Leading Researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

**Осипов Михаил Анатольевич** – лаборант–исследователь отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: osipovmixail@mail.ru

**Новик Алексей Викторович** – к.м.н., врач–онколог ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: anovik@list.ru

**Клименко Вероника Викторовна** – к.м.н., врач–онколог ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: veronika30081987@mail.ru

**Анисимов Владимир Николаевич** – член–корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: aging@mail.ru

**Osipov Mikhail Anatolievich** – assistant-researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: osipovmixail@mail.ru

**Novik Aleksej Viktorovich** – MD, PhD, medical oncologist in Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: anovik@list.ru

**Klimenko Veronika Viktorovna** – MD, PhD, medical oncologist in Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: veronika30081987@mail.ru

**Anisimov Vladimir Nikolaevich** – MD, PhD, DSc, professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Head of Department of Carcinogenesis and Oncogerontology in Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: aging@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В 21-м веке поиск новых лекарственных препаратов для снижения риска развития злокачественных опухолей и улучшения результатов лечения онкологических больных остается одной из ведущих задач современной онкологии. В последние десятилетия много внимания посвящено изучению гормона эпифиза мелатонина. Мелатонин (МЛТ) – индольное соединение, секретлируемое в основном шишковидной железой из аминокислоты триптофана в течение темного времени суток, был открыт А. Лернером в 1958 г. [1]. Основная функция МЛТ это регулирование цикла сон–бодрствование [2, 3]. Помимо этого, МЛТ является сильным антиоксидантом [4], обладает геропротекторными свойствами [5] и проявляет иммуномодуляторный эффект [6–8]. Рецепторы к МЛТ обнаружены в сетчатке, головном мозге, супрахиазматических ядрах гипоталамуса, яичниках, мозговых и периферических артериях, почках, поджелудочной железе, иммунных клетках и адипоцитах [9]. Таким образом, МЛТ обладает большим количеством функций в организме. В последние годы наибольший интерес вызывает противоопухолевая активность этого биогенного амина, которая показана в опытах *in vitro/in vivo* [10–14]. МЛТ обладает способностью потенцировать эффект цитостатиков и оказывает значительное влияние на иммунную систему [15, 16]. Это

достигается благодаря различным механизмам сдерживания опухолевого роста – активации и переориентации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 1 типа и увеличению продукции ряда цитокинов (IL-2, IFN- $\gamma$ , интерлейкина-6) [17, 18], снижению экспрессии VEGF рецептора [19], активации апоптоза в опухолевых клетках [20–23], уменьшению активности теломеразы [24]. Прослежена корреляция между противоопухолевым действием МЛТ и уровнем экспрессии МТ 1 рецепторов в клетках опухоли [24]. Дополнительные эффекты препарата в качестве антиоксиданта могут также вносить свой вклад в позитивное терапевтическое действие мелатонина и являются дополнительным обоснованием для изучения препарата в качестве компонента противоопухолевой терапии [25]. Таким образом, мелатонин может рассматриваться как противоопухолевое средство. Накопленные на сегодняшний день данные по клиническому использованию мелатонина обобщены в данном обзоре.

## УРОВНИ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

С начала 40-х гг. 20-го века проводились исследования, в ходе которых выявлено, что у онкологических больных наблюдаются морфологические изменения эпифиза. Это проявляется как гипертрофией [26], так и атрофией шишковидной железы [27], появлением множества кист [28, 29], кальцификацией эпифиза у пациенток с раком молоч-

ной железы (РМЖ) [30, 31]. Достаточно противоречивые данные об уровне МЛТ у пациентов со злокачественными опухолями показали первые работы на эту тему. Raiklin с соавт. выявили повышение уровня МЛТ у больных независимо от локализации опухолевого процесса [32] и, напротив, низкий уровень МЛТ в моче у больных РМЖ [33], а также снижение ночных пиковых концентраций в крови при гормонположительном РМЖ [34]. В исследовании Lissoni P. сравнивались концентрации МЛТ у пациентов со злокачественными новообразованиями (n=64) и здоровых добровольцев (n=52). Оказалось, что у больных наблюдаются нормальный или повышенный уровень МЛТ, а у пациентов, подвергшихся химиотерапии, уровни МЛТ снижались [35]. Однако дальнейшие исследования в этом направлении однозначно доказали, что у пациентов с солидными опухолями концентрация МЛТ в крови ниже, чем у здоровых людей. Кветной И. в 1987 г. показал снижение суточных концентраций МЛТ в моче у 37 пациентов с раком желудка и прямой кишки [36]. Bartsch и соавт. в 1989 г. обнаружили снижение концентрации МЛТ у пациенток с РМЖ, причем уровень МЛТ был меньше при более продвинутой стадии заболевания [37]. В 1991 г. теми же авторами установлено, что уровень МЛТ снижается только у пациенток с первичными опухолями молочной железы, в то время как при рецидиве заболевания наблюдаются нормальные значения МЛТ [38].

## МОНОТЕРАПИЯ МЕЛАТОНИНОМ

Рядом авторов были проведены клинические исследования этого нейрогормона с целью оценки его противоопухолевого эффекта у пациентов с метастатическим опухолевым процессом как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками, гормонотерапией и иммунотерапией. Нами был проведен поиск в базах данных PubMed (melatonin and (neoplasm or cancer) and therapy and clinical trial), РИНЦ (мелатонин) и анализ списков литературы выявленных работ для поиска возможных описаний клинических исследований. Было найдено 17 оригинальных исследований, суммированных в таблице 1, в 14 из которых проведена оценка эффективности лечения. Данные исследований суммированы в таблице 1.

Первое исследование монотерапии МЛТ в сравнении с поддерживающей терапией датировано 1992 годом. В него включено 63 пациента с НМРЛ, прогрессировавшие после лечения препаратами платины. Больные получали поддерживающее лечение с МЛТ 10 мг в день внутрь или без него. В группе с МЛТ выявлено увеличение количества стабилизаций и 1-годовой выживаемости [39]. В следующем рандомизированном исследовании также было показано увеличение 1-годовой выживаемости ( $p < 0.05$ )

в группе пациентов с различными злокачественными опухолями – колоректальным раком (КРР), РМЖ, немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), почечноклеточной карциномой (ПКР), саркомами, меланомой, получавших МЛТ 20 мг в день внутрь по сравнению с симптоматической терапией, однако общее количество включенных пациентов было лишь 50 [40]. В работе 2002 года проанализировано 1440 пациентов с солидными опухолями (НМРЛ, РМЖ, КРР, рак поджелудочной железы (РПЖ), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦР), рак желудка (РЖ), опухолями головы и шеи (ОГШ), саркомы, ПКР, меланомой, рак шейки матки (РШМ), холангиокарцинома, рак предстательной железы (РПРЖ), рак яичников (РЯ), герминогенные опухоли (ГО), эндометриодный рак (ЭР), рак мочевого пузыря (РМП)), которые рандомизировались в группу поддерживающей терапии с или без МЛТ. Выявлено увеличение 1-годовой выживаемости ( $p < 0.05$ ) при применении мелатонина в дозе 20 мг в день и увеличение стабилизаций заболевания ( $p < 0.001$ ) – на общем количестве пациентов. Стабилизации наблюдались у 171 из 722 пациентов на МЛТ и у 54 из 718 пациентов на поддерживающем лечении [41]. Последнее исследование с включением 571 пациентов с солидными опухолями (НМРЛ, РЖ, РПЖ, ГЦР, холангиокарцинома, КРР) также продемонстрировало статистически значимое увеличение 1-годовой выживаемости в группе с мелатонином ( $p < 0.05$ ) по сравнению с группой, получавшей поддерживающую терапию [42]. Представляет интерес работа, где оценивалась безрецидивная выживаемость пациентов после радикальных операций по поводу РЖ и КРР, принимавших после операции МЛТ в дозе 3 мг в сутки на ночь в периоды: 1 марта–31 мая и 1 сентября–30 ноября. Для сравнения результатов лечения была набрана ретроспективная группа. Впервые продемонстрировано увеличение 30-месячной безрецидивной выживаемости у пациентов, страдающих РЖ, принимавших МЛТ, на 27%: с 43% до 70% ( $p < 0.05$ ), и также выявлено увеличение 30-месячной безрецидивной выживаемости у пациентов, страдающих колоректальным раком, принимавших МЛТ, на 14%: с 58% до 72% ( $p < 0.05$ ) [43].

## МЕЛАТОНИН СОВМЕСТНО С ГОРМОНОТЕРАПИЕЙ И ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В одном из первых исследований Lissoni, 1995 г., 14-и больным РМЖ, резистентным к гормонотерапии, к тамоксифену был добавлен МЛТ в дозе 20 мг на ночь, у 4-х пациенток был достигнут частичный ответ опухоли на лечение в течение 8 месяцев. Следует отметить отсутствие группы контроля и малое количество включенных

пациенток [44]. Далее в рандомизированном исследовании у предлеченных пациенток с гормоннегативным РМЖ, получавших тамоксифен с МЛТ, показано увеличение общей выживаемости ( $p < 0.01$ ) и объективных ответов на лечение ( $p < 0.05$ ) по сравнению с группой контроля [45]. Этим же автором были проведены несколько рандомизированных исследований. В работе 1997 г. сравнивалась эффективность химиотерапии этопозидом и цисплатином (EP) при НМРЛ в сочетании или без применения МЛТ 20 мг на ночь ежедневно. В исследование включено было 70 пациентов. В группе с мелатонином было большее число объективных ответов (11/34 по сравнению с 6/35), однако различия не были статистически значимы и увеличение медианы общей выживаемости с 19% до 44% ( $p < 0.05$ ) [46]. В последующем анализе данных было показано, что 6% больных с НМРЛ, получавших химиотерапию с МЛТ, достигли 5-летней выживаемости, в то время как пациенты из группы стандартной химиотерапии не пережили 2 года [47]. Еще одно исследование включало 250 пациентов с метастатическими солидными опухолями – РМЖ, КРР, ОПШ, РЖ – которые получали стандартную химиотерапию с или без МЛТ 20 мг внутрь ежедневно. Было показано увеличение числа объективных ответов, 1-годовой выживаемости в группе пациентов, получавших совместно со стандартным лечением МЛТ по сравнению с больными только на химиотерапии ( $p < 0.001$ ) [48]. У больных РЖ, НМРЛ, мягкоткаными саркомами, КРР, лечившихся химиотерапией с МЛТ по сравнению с контрольной группой, помимо увеличения числа объективных ответов ( $p < 0.05$ ) и однолетней выживаемости ( $p < 0.05$ ), также отмечено снижение числа нежелательных явлений – стоматитов ( $p < 0.05$ ), тромбоцитопений ( $p < 0.001$ ), кардиотоксичности ( $p < 0.05$ ) [41]. У пациентов с ГЦР, принимавших МЛТ в дозе 20 мг внутрь и подвергшихся трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), был отмечен больший процент объективных ответов ( $p < 0.05$ ), двухступенчатых резекций ( $p < 0.05$ ), и соответственно наблюдалось увеличение 2-годовой выживаемости по сравнению с группой без МЛТ ( $p < 0.05$ ) [49]. В клиническое исследование Serega G., 2003 г., включались пациенты с КРР с прогрессированием заболевания после лечения 5-фторурацилом. Больные были рандомизированы на 2 группы – первая группа из 16-и пациентов получала иринотекан в дозе 125 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, вторая группа из 14-и пациентов – иринотекан еженедельно и МЛТ 20 мг на ночь каждый день весь период лечения. Не было получено полных ответов, частичный ответ был достигнут у 2 из 16-и пациентов, получавших только иринотекан, и у 5 из 14-и пациентов, которые принимали МЛТ дополнительно к химиотерапии. Более того, стабилизация процесса была у 5 из 16-и и у 7 из 14-и пациентов в группах иринотекан и иринотекан + МЛТ соответственно. Таким образом, процент контроля над заболеванием у паци-

ентов, получавших химиотерапию совместно с МЛТ, был значительно выше, чем у тех, кто получал только химиотерапию ( $p < 0.05$ ) [50]. Одно из последних рандомизированных исследований включило 370 пациентов с РЖ, КРР, НМРЛ. Участники получали стандартное лечение с мелатонином 20 мг внутрь или без него. В группе с мелатонином было достигнуто увеличение 2-летней выживаемости и объективных ответов [51]. В настоящее время есть данные о промежуточных итогах рандомизированного исследования II фазы по оценке применения дакарбазина в сочетании с мелатонином или метформинном по сравнению с монотерапией дакарбазином в качестве 1-й линии терапии диссеминированной меланомы кожи. В группе дакарбазина у 1 больного отмечена стабилизация процесса, у остальных – прогрессирование заболевания. У 1 из 2-х больных в группе дакарбазина с МЛТ выявлен полный регресс после 12-и циклов терапии. У данной пациентки лечение дакарбазином завершено после 14-и циклов, лечение мелатонином продолжается. Длительность лечебного эффекта составляет 15+ мес [52].

### МЕЛАТОНИН СОВМЕСТНО С ИММУНОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Первая работа на эту тему проведена в 1990 г. Lissoni. У пациентов, получавших IL-2 подкожно в комбинации с мелатонином, статистически значимо снижалось количество эпизодов тяжелой гипотензии по сравнению с контрольной группой [53]. В более позднем рандомизированном исследовании, включавшим 80 пациентов с метастатическим опухолевым процессом – НМРЛ, РМЖ, КРР, РПЖ, ГЦР, РЖ, в группе IL-2 п/к в дозе 3 миллиона МЕ + МЛТ 40 мг внутрь, было показано увеличение числа объективных ответов на лечение по сравнению с группой IL-2 ( $p < 0.001$ ) и однолетней выживаемости ( $p < 0.05$ ) [54]. При применении TNF внутривенно 0,75 мг совместно с МЛТ 40 мг внутрь у пациентов с метастатическими солидными опухолями ( $n = 14$ ) было достигнуто снижение гипотензии и астении индуцированной иммунотерапией [55]. Снижение гипотензии ( $p < 0.05$ ) индуцированной иммунотерапией у больных солидными опухолями (НМРЛ, РМЖ, КРР, РПЖ, ГЦР, РЖ, мезотелиома, холангиокарцинома) при приеме МЛТ выявлено в исследовании Lissoni в 1996 г. [56]. Увеличение объективных ответов ( $p < 0.05$ ) и 2-летней выживаемости ( $p < 0.01$ ) при использовании МЛТ 20 мг внутрь в комбинации с IL-2 подкожно было продемонстрировано на пациентах с ПКР [57]. Данные вышеперечисленных и аналогичных по дизайну исследований были включены в два метаанализа, в которых было подтверждено увеличение общей выживаемости и объективного ответа опухоли на лечение в тех группах

Автор, год	Локализация опухоли	Режим с МЛТ	n	Режим без МЛТ	n	Объективный ответ, % с МЛТ	Объективный ответ, % без МЛТ	р	Выживаемость (общая, безрецидивная) Показатель	с МЛТ	без МЛТ	р
Монотерапия мелатонином												
Lissoni, 1992	НМРЛ	Поддерживающая терапия + МЛТ	31	Поддерживающая терапия	32	35	9	<0.01	1лОВ, %	8	2	<0.05
Lissoni, 1994	КРР, РМЖ, НМРЛ, ПКР, саркома, меланома	Поддерживающая терапия + МЛТ	24	Поддерживающая терапия	26	-	-	-	1лОВ, %	37.5	11	<0.05
Lissoni, 2002	НМРЛ, РМЖ, КРР, РПЖ, ГЦР, РЖ, ОГЩ, саркомы, ПКР, меланома, РШМ, холангиокарцинома, рак РПЖ, РЯ, герминогенные опухоли, эндометриодный рак, РМП	Поддерживающая терапия + МЛТ	722	Поддерживающая терапия	718	23,5	7,5	<0.001	1лОВ, %	-	-	<0.05
Lissoni, 2008	НМРЛ, РЖ, РПЖ, ГЦР, холангиокарцинома, КРР	Поддерживающая терапия + МЛТ	285	Поддерживающая терапия	286	35	6	<0.05	1лОВ, % 2лОВ, %	22 2	10 0	<0.05
Ермаченко, 2013	РЖ, КРР	МЛТ	57 47	-	175 175	-	-	-	2,5лОВ%(РЖ) 2,5лОВ%(КРР)	70 72	43 58	<0.05 <0.05
Мелатонин совместно с гормонотерапией, химиотерапией												
Lissoni, 1995	РМЖ	Т + МЛТ	19	Т	21	36	9,5	<0.05	1лОВ, %	63	23	<0.01
Lissoni, 1997	НМРЛ	ЕР + МЛТ	34	ЕР	36	32	17	>0.05	1лОВ, %	44	19	<0.05
Lissoni, 1999	КРР, РЖ, ОГЩ, РМЖ	ЕР, МТ, ПТ, ГЦ, ДР, 5 ФУ + МЛТ	124	ЕР, МТ, ПТ, ГЦ, ДР, 5 Ф.	126	34	15	<0.01	1лОВ, %	51	23	<0.01
Lissoni, 2002	РЖ, НМРЛ, КРР, мягкотканые саркомы,	ЕР, ТС, ГТ, Р, 5ФУ, И, ЕСФ + МЛТ	98	ЕР, ТС, ГТ, Р, 5ФУ, И, ЕСФ	102	77	55	<0.05	1лОВ, %	-	-	<0.05
Yan, 2002	ГЦР	ТАХЭ + МЛТ	50	ТАХЭ	50	28	16	<0.05	1лОВ, %	-	-	<0.05
Geeta, 2003	КРР	И + МЛТ	14	И	16	86	33	<0.05	1лОВ, %	-	-	-
Lissoni, 2007	НМРЛ, РЖ, КРР	ЕР, ЕСФ, FOLFOLX	187	ЕР, ЕСФ, FOLFOLX	183	73	50	<0.01	2лОВ, %	25	13	<0.05
Новик, 2015	Меланома	Д + МЛТ		Д				Исследование не завершено				
Мелатонин совместно с иммунотерапией												
Lissoni, 1994	НМРЛ, КРР, ГЦР, РЖ, РПЖ, РМЖ	ИЛ-2 + МЛТ	41	ИЛ-2	39	26	3	<0.001	1лОВ, %	46	15	<0.05
Lissoni, 2000	ПКР	ИЛ-2 + МЛТ	14	ИЛ-2	16	28	6	<0.05	2лОВ, %	-	-	<0.01

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, КРР – колоректальный рак, РМЖ – рак молочной железы, РЖ – рак желудка, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, РПЖ – рак поджелудочной железы, ПКР – почечноклеточный рак, ОГЩ – опухоли головы и шеи, РШМ – рак шейки матки, РПРЖ – рак предстательной железы, РМП – рак мочевого пузыря, РЯ – рак яичников, Т – тамоксифен, ЕР – цисплатин + этопозид, МТ – митоксантрон, 5ФУ – 5 фторурацил + лейковрин, ПТ – паклитаксел, ГЦ- гемцитабин, ПТ – паклитаксел, ГТ – гемцитабин + цисплатин, Р – ралтитрексед, И – ифосфамид, ЕСФ – цисплатин+эпирубидин + 5 фторурацил, ТАХЭ – трансаргеральная химиоэмболизация, И – ириногекан, Д – дакарбазин, FOLFOLX – оксалиплатин + 5 фторурацил + лейковорин

пациентов, в которых к традиционным методам лечения был добавлен мелатонин. Стандартная доза мелатонина составляла 10–40 мг на ночь в течение всего периода лечения. В первое исследование, проведенное Wang Y. M. et al. (2012) [58], по использованию мелатонина совместно с химиотерапией были включены результаты 8-и различных исследований, в которых суммарно проводилось лечение 761 больному. Лечение стандартными методами с добавлением мелатонина ассоциировалось со значимым повышением частоты объективных ответов (ОР 1.95, 95% ДИ 1.49–2.54; 8 исследований) и общей одногодичной выживаемости (ОР 1.90, 95% ДИ 1.28–2.83; пять исследований). Также при применении МЛТ достигнуто значимое снижение побочных эффектов, таких как тромбоцитопения (ОР 0.13, 95% ДИ 0.06–0.28; пять исследований), нейротоксичность (ОР 0.19, 95% ДИ 0.09–0.40; пять исследований) и слабость (ОР 0.37, 95% ДИ 0.28–0.48; пять исследований). Во втором крупном метаанализе D. Seely и соавт., 2012 г. [59], проанализировали данные 21-го клинического исследования (3671 пациент), в которых пациенты были рандомизированы для лечения в группу с мелатонином и контрольную группу, включающую только стандартную терапию. Все исследования были посвящены

солидным опухолям. Пациенты получали химиотерапию, иммунотерапию и поддерживающее лечение с мелатонином или без него. Было показано, что мелатонин также значительно снижал частоту лейкопений (ОР 0.65, 95% ДИ 0.43–0.97), тошноты (ОР 0.84, 95% ДИ 0.72–0.97), рвоты (ОР 0.21, 95% ДИ 0.10–0.47), тромбоцитопении (ОР 0.21, 95% ДИ 0.15–0.30), увеличивал частоту полных ответов (ОР 2.33, 95% ДИ 1.29–4.20), частичных ответов (ОР 1.90, 95% ДИ 1.43–2.51) и стабилизаций (ОР 1.51, 95% ДИ 1.08–2.12), увеличивал общую одногодичную выживаемость (ОР 0.63, 95% ДИ 1.82–3.46).

Таким образом, использование мелатонина ведет к существенному увеличению ответа опухоли на лечение, одногодичной выживаемости и снижению побочных эффектов химиотерапии. Мелатонин можно рассматривать как возможное средство подавления метаболической иммуносупрессии, которое может быть использовано в составе комплексной терапии больных злокачественными опухолями. Вместе с тем, разносторонний характер действия препарата и очевидная гетерогенность клинических эффектов требуют более глубокого изучения данного препарата в рамках клинических исследований с использованием как стандартных, так и инновационных методов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Parkin M., Fernández L. Use of Statistics to Assess the Global Burden of Breast Cancer // *Breast J.*– 2006.– Vol.12.– S.70–80.
2. Lerner A., Case J., Takahashi Y., Lee T. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // *J. Am Chem Soc.*– 1958.– Vol.80 (10).– P. 2587–2587.
3. Saper C., Scammel T., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // *Nature.*– 2005.– Vol. 437.– P. 1257–1263.
4. Анисимов В. Н. Физиологические функции эпифиза // *Рос. Физиол. ж. им. И. М. Сеченова* – 1997.– Т. 83.– № 8.– С. 1–13.  
Anisimov V. N., The physiological function of the pineal gland // *Rus.Phys.J.*–1997.– Vol.83(8).– P. 1–13.
5. Reiter R. J. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen – centered free radicals: a brief review // *Braz J Med Res.*– 1993.– Vol. 25.– P. 1141–1145.
6. Anisimov V. N. The solar clock of aging // *Acta Geront.*– 1994.– Vol.45.– P. 10–18.
7. Carrillo-Vico A., Lardone P., Varez – Sanchez et al. Melatonin: buffering the immune system // *Int. J. Mol. Sci.*– 2013.– Vol.14.– P. 8638–8683.
8. Haldar C., Rai S., Singh R. Melatonin blocks dexamethasone-induced immunosuppression in a seasonally breeding rodent indian palm squirrel, *Funambulus pennant* // *Steroids.*– 2004.– Vol.69.– P. 367–377.
9. Dubocovich M., Delagrange P., Krause et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors // *Pharmacol Rev.*– 2010.– 62.– P. 343–380.
10. Wang J., Xiao X., Zhang Y. Simultaneous modulation of COX-2, p300, Akt, and Apaf-1 signaling by melatonin to inhibit proliferation and induce apoptosis in breast cancer cells // *J Pineal Res.*– 2012.– Vol.53(1).– P. 77–90.
11. Jung-Hynes B., Schmit T., Reagan-Shaw S. Melatonin, a novel Sirt1 inhibitor, imparts antiproliferative effects against prostate cancer in vitro in culture and in vivo in TRAMP model // *J Pineal Res.*– 2011.– Vol.50(2).– P. 140–9.
12. Zisapel N., Babis M. Inhibition by melatonin of protein secretion and growth of melanoma cells in culture // *Adv. Pineal Res.*– 1994.– Vol.7.– P. 259–268.
13. Anisimov V., Zabezhinski M., Popovich I. et al. Inhibitory effect of melatonin on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-

- induced carcinogenesis of the uterine cervix and vagina in mice and mutagenesis in vitro // *Cancer Lett.*– 2000.– Vol.156.– P. 199–205.
14. Blask D. Melatonin Inhibition of Cancer Growth in Vivo Involves Suppression of Tumor Fatty Acid Metabolism via Melatonin Receptor-mediated Signal Transduction Events // *Cancer Res.*– 1999.– Vol.59.– P. 4693–4701.
  15. Попович И. Г., Панченко А. В., Тындык М. Л., Аникин И. В., Забежинский М. А., Семиглазова Т. Ю., Осипов М. А., Анисимов В. Н. Влияние противоопухолевых препаратов и их комбинаций с мелатонином на рост перевиваемой опухоли молочной железы с инкорпорированным геном HER2/ neu у самок мышей FBV // *Материалы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии.*– Казань, 2014.– С. 116.  
  
 Popovich I. G., Panchenko A. V., Tyndyk M. L., Anikin I. V., Zabezhinski M. A., Semiglazova T. U., Osipov M. A., Anisimov V. N. Influence of cytotoxic drugs with melatonin on growth of transplantable breast tumor incorporated HER2 neu gene in female FBV mice // *Materials of the VII congress of oncologists and radiologists of CIS and Eurasia.*– Kazan, 2014.– P. 116.
  16. Осипов М. А., Попович И. Г., Тындык М. Л., Панченко П. А., Забежинский М. А., Семиглазова Т. Ю., Анисимов В. Н. Мелатонин усиливает противоопухолевый эффект доxorубина на модели перевиваемой опухоли эрлиха у самок мышей SHR // *Материалы Петербургского онкологического форума Белые Ночи.*– СПб, 2015.– С. 371.  
  
 Osipov M. A., Popovich I. G., Tyndyk M. L., Panchenko A. V., Zabezhinski M. A., Semiglazova T. U., Anisimov V. N. Melatonin enhance antitumor effect of doxorubicin on the model of transplantable Ehrlich tumor in female SHR mice. // *Materials of Saint-Petersburg Oncologic conference White nights.*– 2015.– P.– 371.
  17. Kidd P. Th1/th2 balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease//*Altern Med Rev.*–2003.– V.8-I.3-P.223–246.
  18. Miller S. C., Pandi-Perumal S.R., Esquifino A. I. et al. The role of melatonin in immuno-enhancement: Potential application in cancer//*Int J Exp Pathol.*–2006.– V.87-I.2-P.81–87.
  19. Jardim-Perassi B., Ali S. Arbab, Ferreira L. et al. Effect of Melatonin on Tumor Growth and Angiogenesis in Xenograft Model of Breast Cancer // *PLoS One.* 2014; 9(1): e85311.
  20. Paroni R., Terraneo L., Bonomini F. Antitumor activity of melatonin in a mouse model of human prostate cancer: relationship with hypoxia signaling // *J. Pineal Res.*– 2014.– 57.– Vol.57.– P. 43–52.
  21. Wang J., Xiao X., Zhang Y. et al. Simultaneous modulation of COX-2, p300, Akt, and Apaf-1 signaling by melatonin to inhibit proliferation and induce apoptosis in breast cancer cells // *J. Pineal Res.*– 2012.– Vol.53(1).– P. 77–90.
  22. Chuffa L., Alves M., Martinez M. et al. Apoptosis is triggered by melatonin in an in vivo model of ovarian carcinoma // *Endocr. Relat. Cancer.*– 2015. Nov 10. pii: ERC-15-0463.
  23. Xi S. C., Siu S. W., Fong S. W., Shiu S. Y. Inhibition of androgen-sensitive LNCaP prostate cancer growth in vivo by melatonin: association of antiproliferative action of the pineal hormone with mt1 receptor protein expression // *Prostate* – 2001.– Vol.46(1).– P. 52–61.
  24. Leon Blanco M., Guerrero J., Reiter R. et al. Melatonin inhibits telomerase activity in the MCF-7 tumor cell line both in vivo and in vitro // *J. Pineal Res.*– 2003.– Vol.35.– P. 204–11.
  25. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen// *Biochim Biophys Acta.*–2006.– V.1757-I.5–6-P.573–589.
  26. Rodin A., Overall J. Statistical relationships of weight of the human pineal gland to age and malignancy // *Cancer* – 1967.– Vol.20.– P. 1203–1214.
  27. Tapp E., Blumfield M. The weight of the pineal gland in malignancy // *Br. J. Cancer* – 1970.– Vol. 24.– P. 67–70.
  28. Hajdu S., Porro R., Lieberman P., Foote F. Degeneration of the pineal gland in patients with cancer // *Cancer* – 1972.– Vol.29.– P. 706–709.
  29. Tapp E. The human pineal gland in malignancy // *J. Neural Transm.*– 1980.– Vol.48.– P. 119–129.
  30. Drexler J., Meaney T., McCormack L. The calcified pineal body and carcinoma // *Clew. Clin. Q.*– 1957.– Vol.24.– P. 242–247.
  31. Kutcherenko B. On the changes in cases of malignant neoformations // *Probl. Endokrinol. (Mosk).*– 1941.– Vol.1.– Vol.131–135.
  32. Райхлин Н., Кветной И., Тюрин Е. Мелатонин в сыворотке крови онкологических пациентов // *Клин. Мед.*– 1980.– № 58.– С. 77–79.

- Reichlin N, Kvetnoy I, Tyurin E. Melatonin in serum of cancer patients // *Clin. Med.* – 1980. – Vol.58. – P. 77–79.
33. Bartsch C., Bartsch H., Jain A. et al. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients // *J. Neural Transm.* – 1981. – Vol.52. – P. 281–294.
34. Tamarkin L., Danforth D., Lichter A. et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer // *Science.* – 1982. – Vol.216. – P. 1003–1005.
35. Lissoni P., Bastone A., Sala R. et al. The clinical significance of melatonin serum determination in oncological patients and its correlations with GH and PRL blood levels // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1987. – Vol.23(7). – P. 949–57.
36. Кветной И., Левин И. Суточная экскреция мелатонина у больных раком желудка и толстой кишки // *Вопр. Онкол.* – 1997. – № 33. – С. 23–32.
- Kvetnoy I., Levin I., The daily excretion of melatonin in patients with gastric cancer and colon cancer // *Probl. In Oncol.* – 1997. – Vol.33. – P. 23–32.
37. Bartsch C., Bartsch H., Fuchs U. et al. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer: Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone and steroid receptors // *Cancer* – 1989. – Vol. 64. – P. 426–433.
38. Bartsch S., Bartsch H., Bellmann O. et al. Depression of Serum Melatonin in Patients With Primary Breast Cancer Is Not Due to an Increased Peripheral Metabolism // *Cancer* – 1991. – Vol.67. – P. 1681–1684.
39. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced non small cell lung cancer resistant to a first-line chemotherapy containing cisplatin // *Oncology.* – 1992. – Vol.49(5). – P. 336–9.
40. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms // *Cancer.* – 1994. – Vol.73(3). – P. 699–701.
41. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? // *Support. Care Cancer* – 2002. – Vol.10(2). – P. 110–6.
42. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L. Neuroimmunomodulation in medical oncology: application of psychoneuroimmunology with subcutaneous low-dose IL-2 and the pineal hormone melatonin in patients with untreatable metastatic solid tumors // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol.28(2B). – P. 1377–81.
43. Ермаченков М. Н. Влияние мелатонина на течение рака желудка и толстой кишки // автореф. дисс. кандидата мед. наук, Санкт-Петербург. – 2013. – 22 с.
- Ermachenkov M. N. The influence of melatonin on course gastric and colon cancer // *PhD Thesis, Saint – Petersburg.* – 2013. – 22p.
44. Lissoni P. et al. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 71(4). – P. 854–856.
45. Lissoni P., Barni S. A randomized study of tamoxifen plus melatonin in estrogen receptor – negative heavily pretreated metastatic breast cancer patients // *Oncol. Rep.* – 1995. – Vol.2. – P. 871–873.
46. Lissoni P., Paolorossi F., Ardizzoia A. et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol. 23. – P.15–19.
47. Lissoni P., Chieffelli M., Villa S. et al. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 12–15.
48. Lissoni P., Barni S., Mandalà M. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status // *Eur. J. Cancer.* – 1999. – Vol.35(12). – P. 1688–92.
49. Yan J., Shen F., Wang K., Wu M. Patients with advanced primary hepatocellular carcinoma treated by melatonin and transcatheter arterial chemoembolization: a prospective study // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2002. – Vol.1(2). – P. 183–6.
50. Cerea G., Vaghi M., Ardizzoia A. et al. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low – dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5 – fluorouracil – containing combinations // *Anticancer res.* – 2003. – Vol. 23(2c). – P. 1951–1954.
51. Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms // *Pathol Biol (Paris)* – 2007. – Vol.55 (3–4). – P. 201–4.

52. Новик А. В., Проценко С. А., Балдуева И. А., Анисимов В. Н., Берштейн Л. М., Ткаченко Е. В., Семиглазова Т. Ю. Рандомизированное исследование II фазы по оценке применения дакарбазина в сочетании с мелатонином или метформинном по сравнению с монотерапией дакарбазином в качестве 1 линии терапии диссеминированной меланомы кожи: первый промежуточный анализ результатов // Злокачественные опухоли.– 2015.– № 4(с2).– С. 267.
- Novik A. V., Procenko S. A., Baldueva I. A., Anisimov V. N., Berstain L. M., Tkachenko E. V., Semiglazova T. U. Randomized Phase II study evaluating the use of dacarbazine in combination with melatonin or metformin compared with monotherapy dacarbazine as a 1-line treatment of disseminated melanoma: first interim analysis of results // J. Malignant tumors.– 2015.– Vol.4(s2).– P. 267.
53. Lissoni P., Brivio F., Barni S. Neuroimmunotherapy of human cancer with interleukin-2 and the neurohormone melatonin: its efficacy in preventing hypotension // Anticancer Res.– 1990.– Vol.10(6).– P. 1759–61.
54. Lissoni P., Barni S., Tancini G. et al. A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma // Br. J. Cancer.– 1994.– Vol.69(1).– P. 196–9.
55. Brackowski R., Zubelewicz B., Romanowski W. Preliminary study on modulation of the biological effects of tumor necrosis factor-alpha in advanced cancer patients by the pineal hormone melatonin // J. Biol. Regul. Homeost. Agents.– 1994.– Vol.8(3).– P. 77–80.
56. Lissoni P., Pittalis S., Ardizzoia A. Prevention of cytokine-induced hypotension in cancer patients by the pineal hormone melatonin // Support Care Cancer.– 1996.– Vol.(4).– P. 313–6.
57. Lissoni P., Mandalà M., Brivio F. et al. Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin // Eur. Urol.– 2000.– Vol.38(1).– P. 115–8.
58. Wang Y., Jin B., 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.– Vol. 69(5).– P. 1213–1220.
59. Seely D., Ping Wu., Heidy F. et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review an meta-analysis of randomized trials // Integr. Cancer Ther.– 2012.– Vol.11(4).– P. 293–303.