

Роль и терапевтический потенциал мелатонина в онкологической практике

Для корреспонденции:

Валерий Евгеньевич Пономарев, ver321@mail.ru

Поступила в редакцию 9 июля 2021 г. Исправлена 18 августа 2021 г. Принята к печати 19 августа 2021 г.

Цитировать: Еременко И.И., Пономарев В.Е., Поликарпова С.Б., Богуш Е.А., Кирсанов В.Ю., Зисман Б.А., Давыдов М.М. Роль и терапевтический потенциал мелатонина в онкологической практике. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(1):44-54.

<http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-1-44-54>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: И.И. Еременко, В.Е. Пономарев

Написание статьи: все авторы

Исправление статьи: И.И. Еременко, В.Е. Пономарев

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID ID

И.И. Еременко, <https://orcid.org/0000-0002-1335-2393>

В.Е. Пономарев, <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>

С.Б. Поликарпова, <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

Е.А. Богуш, <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>

В.Ю. Кирсанов, <https://orcid.org/0000-0003-1034-4432>

Б.А. Зисман, <https://orcid.org/0000-0001-9767-4076>

М.М. Давыдов, <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

© И.И. Еременко, В.Е. Пономарев, С.Б. Поликарпова, Е.А. Богуш, В.Ю. Кирсанов, Б.А. Зисман, М.М. Давыдов, 2022

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

И.И. Еременко, В.Е. Пономарев, С.Б. Поликарпова, Е.А. Богуш, В.Ю. Кирсанов, Б.А. Зисман, М.М. Давыдов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Обзор посвящен четырем перспективным направлениям применения и изучения мелатонина в онкологической практике: рассмотрены основные свойства и механизмы противоопухолевого действия мелатонина, мелатонин как прямое противоопухолевое средство, как препарат сопроводительной терапии психоэмоциональных нарушений и нарушений сна у онкологических больных, а также как препарат сопроводительной терапии хронического болевого синдрома в онкологии. Во всем мире исследуют фундаментальные и клинические взаимосвязи циркадных ритмов и канцерогенеза, чтобы определить потенциальное значение мелатонина как противоопухолевого агента, способного подавлять молекулярные процессы, которые обеспечивают жизнеспособность и прогрессирование злокачественных новообразований. Не менее важная проблема — потенциальное использование физиологических свойств мелатонина в профилактике и сопроводительной терапии нежелательных эффектов основного лечения в онкологической практике. Цель обзора — исследовать перспективы разнонаправленного использования мелатонина как прямого противоопухолевого средства и компонента комплексной терапии ассоциированных с онкологическим заболеванием и основным лечением сопутствующих нежелательных явлений. На основании анализа оригинальных исследований и обзоров в системе поиска PubMed, а также рецензируемых российских журналов авторы охарактеризовали современное положение мелатонина в онкологии, предложили и обосновали перспективы его применения в онкологической практике и исследования, необходимые для уточнения его свойств и места в комплексном лечении злокачественных новообразований.

Ключевые слова: злокачественное новообразование; канцерогенез; мелатонин; противоопухолевое и сопроводительное лечение

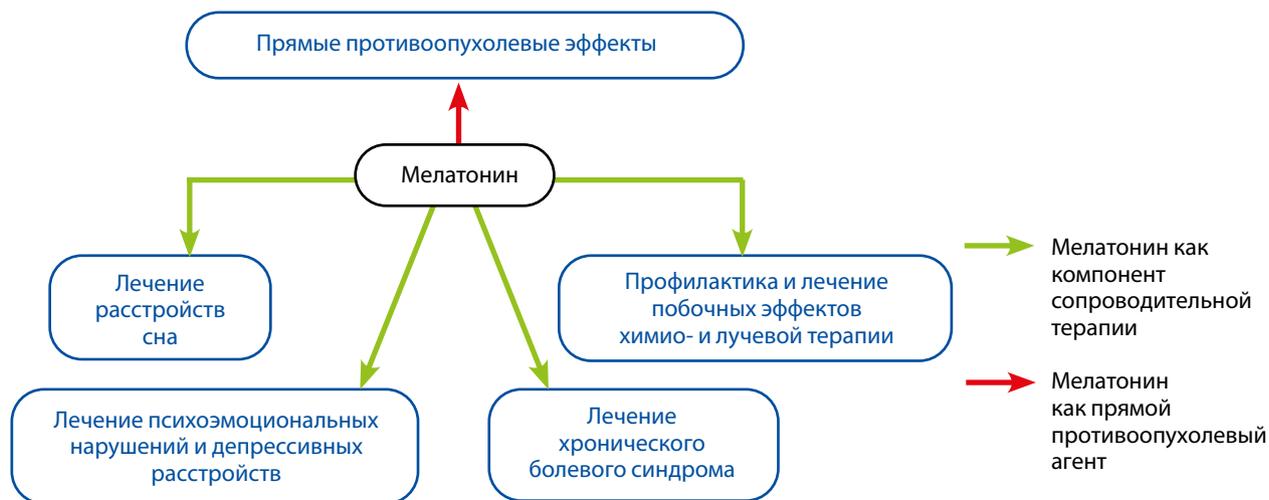


Рис. 1. Мелатонин в онкологической практике

Введение

Включение аналогов мелатонина в химиотерапию злокачественных новообразований изучают с конца XX в., но однозначного ответа на вопрос о целесообразности и эффективности их использования в онкологической практике нет [1]. Основными показаниями к применению мелатонина являются расстройства сна, в частности связанные со сменой часовых поясов. Также исследуют его нейропротекторные свойства и роль в терапии различных нарушений психоэмоциональной сферы (депрессивных и тревожных расстройств) (рис. 1) [2]. Изучают мелатонин в терапии хронических болевых расстройств, в том числе ассоциированных со злокачественными новообразованиями [3]. Для онкологической практики особенно значимы его потенциальные эффекты в качестве прямого противоопухолевого агента [4]. С учетом широкого спектра перспективных позитивных эффектов и системного влияния мелатонина необходимо исследовать его разнонаправленное действие в комплексном лечении онкологических заболеваний: воздействие на саму опухоль, центральную нервную систему (ЦНС), органы и ткани, страдающие от химио- и радиотерапии (красный костный мозг, кишечник и другие). Применение мелатонина как специального противоопухолевого агента может положительно сказаться на общем состоянии пациента в процессе лечения. Цель обзора — выяснить актуальное положение мелатонина в онкологической

практике и перспективы его дальнейшего изучения и клинического применения. Работа базируется на наиболее актуальных и достоверных научных статьях, обзорах, систематических обзорах и мета-анализах из системы поиска PubMed, а также статьях из рецензируемых российских журналов.

Основные свойства и механизмы действия мелатонина

Мелатонин — производное аминокислоты триптофана, в организме человека синтезируется из серотонина в результате двух последовательных реакций, катализируемых N-ацетилтрансферазой и 5-гидроксииндол-O-метилтрансферазой [5]. Это ключевой гормон эпифиза, который впервые выделили в чистом виде в 1958 г. ученые из Йельского университета. В 1970-х гг. открыли циркадную цикличность синтеза мелатонина (увеличение в темное время суток и уменьшение в дневное), а в 1974 г. Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной продемонстрировали, что гормон синтезируется не только в эпифизе, но и в других органах и тканях [6]. На основании этих данных функции мелатонина в качестве регулятора циркадных ритмов разделили на центральные и периферические [7]. Центральные реализуются за счет его синтеза эпифизом под контролем супрахиазматического ядра и дальнейшей циркуляции в ликворной системе (после секреции шишковидной железой в третий желудочек), а периферические — за счет пара- и аутокринной регуляции и, возможно, циркуляции в кровотоке [7; 8].

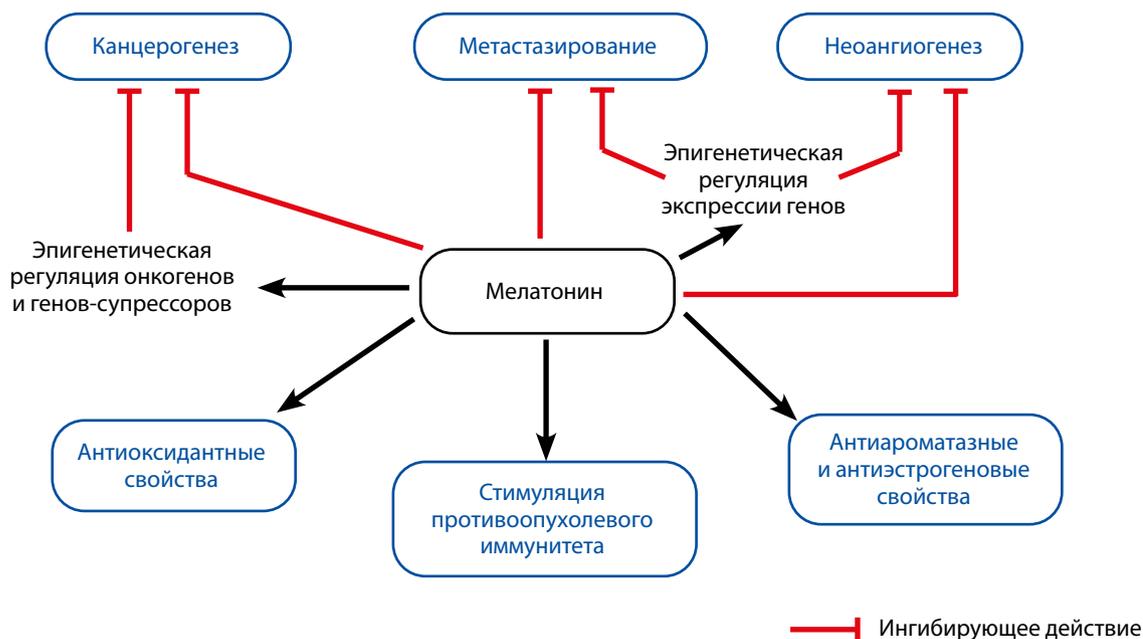


Рис. 2. Прямые противоопухолевые эффекты мелатонина

Выделяют две подгруппы рецепторов к мелатонину: мембранные и ядерные [9]. К мембранным относятся MT1 (экспрессируется различными структурами ЦНС, периферическими тканями и опухолевыми клетками, в частности, рака молочной железы и рака простаты) и MT2 (экспрессируется в ЦНС). Ядерные рецепторы, относящиеся к семейству рецепторов ROR α /RZR, изучены меньше; возможно, через их посредство гормон влияет на функционирование циркадных генов [10]. Таким образом, ключевое физиологическое значение мелатонина заключается в регуляции центральных и периферических циркадных ритмов, от адекватного функционирования которых зависят основные внутриклеточные процессы и функционирование организма в целом. Воздействие на рецепторы MT1 и MT2 в ЦНС — один из компонентов регуляции сна, психических функций и восприятия боли, поэтому возможен позитивный эффект мелатонина в сопроводительной терапии различных неврологических и психических нарушений у онкологических больных [2; 3].

Для онкологической практики не менее значимо влияние мелатонина на периферические клетки, опосредованное в основном рецептором MT1 и, возможно, ядерными рецепторами. Протективная роль реализуется на многих ключевых этапах

формирования и прогрессирования злокачественных новообразований.

К значимым прямым и косвенным эффектам мелатонина в онкологии относятся:

- прямые внутриклеточные антиканцерогенные и антиметастатические эффекты (рис. 2) [11–15];
- антиоксидантные свойства [16];
- эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, участвующих в канцерогенезе и прогрессировании опухолей [17];
- антиангиогенные свойства [18; 19];
- иммуномодулирующие свойства [20];
- антиароматазная активность [20];
- снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов в гормонозависимых тканях [20];
- нормализация сна и психоэмоционального состояния, потенциальное уменьшение болевого синдрома у онкологических больных [2; 3].

Прямые внутриклеточные антиканцерогенные и антиметастатические эффекты мелатонина реализуются за счет стабилизации циркадных ритмов и влияния на экспрессию «циркадных генов» — *BMAL1/CLOCK*, *ROR α* . Экспрессия этих генов регулируется в зависимости от освещения и времени суток, а нарушение функционирования их белковых продуктов может способствовать канцерогенезу и метастазированию опухолей [11]. Способность

мелатонина стабилизировать белки (в том числе белки-онкосупрессоры) обосновывается возможностью ингибировать Е3-лигазу, а также фосфорилирование, убиквитинирование и деградацию белков [12]. Есть данные, что мелатонин может непосредственно поддерживать функционирование белка-супрессора опухолей p21 [13], а опосредованно через стабилизацию BMAL1 влиять на функционирование пути PI3K/AKT [14]. Также описаны *антиоксидантные свойства* мелатонина, предположительно обусловленные его синергизмом с белками семейства сиртуинов: мелатонин и белок SIRT3 могут быть синергистами в реализации антиоксидантной защиты клеток [15]. Продемонстрирован эффект SIRT3 в регуляции p53-индуцированных эффектов, таких как апоптоз потенциально злокачественных клеток [16]; вероятно, мелатонин может через посредничество SIRT3 влиять на активность p53. Есть данные, что он способен влиять на *эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов*, потенциально значимых для канцерогенеза, путем деубиквитинирования гистонов и транскрипционных факторов и их защиты от протеасомной деградации [17]. Не менее важную роль играют антиангиогенные свойства мелатонина: E.J. Sohn и соавт. на культуре гипоксических PC3 клеток рака простаты показали, что мелатонин повышает экспрессию miRNA3195, блокирующей транскрипцию гена VEGF. Мелатонин также подавляет функции рибосомального белка p70s6k (за счет ингибирования сигнального пути, опосредованного mTORC1), что приводит к снижению синтеза HIF-1 α . Таким образом мелатонин повышает чувствительность опухолевых клеток к гипоксии и блокаде неоангиогенеза [18; 19]. Значимыми могут оказаться *иммуномодулирующие свойства* мелатонина (есть данные, что он прямо усиливает активность NK-клеток и увеличивает секрецию цитокинов, усиливающих иммунный ответ против опухоли), а для гормонозависимых типов опухолей важна *антиароматазная активность* и способность *взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами и снижать их экспрессию* [20]. Один из ключевых потенциальных непрямых эффектов мелатонина в онкологической практике — позитивное влияние на *психоэмоциональную сферу, качество сна и восприятие боли у онкологических больных*: обширное распределение рецепторов MT1 и MT2 в разнообразных структурах мозга объясняет влияние гормона на эти процессы в ЦНС [2; 3]. В свою очередь, стабильность нервно-психических процессов значима

для поддержания адекватного функционирования симпатно-адреналовой системы и иммунного гомеостаза, а также максимально высокого качества жизни онкологических пациентов.

Указанные эффекты подтверждены исследованиями *in vitro* и/или *in vivo*, однако вопрос о клинической эффективности мелатонина в онкологической практике окончательно не решен. Не во всех типах опухолей и не во всех опухолевых клетках экспрессируются рецепторы к мелатонину: так, общая выживаемость при раке предстательной железы коррелирует с числом рецепторов к мелатонину, экспрессированных на опухолевых клетках, причем чем меньше экспрессия, тем менее благоприятен прогноз [21], что подтверждено исследованием эффективности мелатонина в комплексном лечении рака простаты [22].

Мелатонин как прямое противоопухолевое средство

Возможную роль мелатонина в профилактике и терапии злокачественных новообразований начали изучать в прошлом веке [1]. В ретроспективных исследованиях показано, что среди когда-либо работавших ночью мужчин выше риск злокачественных новообразований легких (в 1,76 раза), толстой кишки (в 2,03 раза), простаты (в 2,77 раза), поджелудочной железы (в 2,27 раза) и неходжкинских лимфом (в 2,31 раза) [23]. G. Rosen и соавт. [24] выявили, что ночная бессонница у детей может быть фактором риска злокачественных новообразований ЦНС. Рассмотренные выше потенциальные механизмы противоопухолевой активности мелатонина отчасти подтверждают приведенные эпидемиологические данные: поскольку мелатонин синтезируется преимущественно в темное время суток, понятна взаимосвязь между ухудшением качества и количества ночного сна и более высоким риском злокачественных опухолей.

Опубликовано несколько отечественных работ об эффективности мелатонина. М.М. Плисс [25] обосновал положительные результаты его применения в пред- и послеоперационном периодах у больных колоректальным раком. Исследователи из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) выявили, что прием 3 мг мелатонина в сутки в весенний и осенний периоды на 13 % увеличивает безрецидивную однолетнюю выживаемость у больных колоректальным раком [26]. В этой же работе они продемонстрировали, что у больных

данным типом рака снижается экскреция 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) пропорционально стадии опухолевого процесса, что может быть прогностическим фактором при раке толстой кишки. В другом исследовании этого же центра авторы показали, что применение мелатонина у больных раком желудка увеличивает безрецидивную однолетнюю выживаемость на 15 %, а уровень суточной экскреции 6-COMT может служить прогностическим фактором при раке желудка [27]. Однако J. Xu и соавт. [28], которые изучали взаимосвязь концентрации 6-COMT в утренней моче с риском рака молочной железы, не подтвердили ее. Необходимы дальнейшие исследования значимости определения в клинической практике уровня 6-COMT для ранней диагностики и, возможно, контроля ответа на лечение злокачественных опухолей (в том числе колоректального рака и рака желудка).

D. Seely и соавт. в систематическом обзоре, основанном на 21 исследовании клинического применения мелатонина в дополнение к основной химиотерапии или лучевой терапии, показали достоверное увеличение полных и частичных ремиссий, а также снижение частоты побочных эффектов (астении, тошноты и рвоты, лейкопении, тромбоцитопении и артериальной гипотензии) при использовании мелатонина [29]. При этом не все исследования, включенные в анализ, были ослепленными и плацебо-контролируемыми, но основная тенденция во всех была неизменной и сводилась к однозначному позитивному результату. Эти данные подтверждают результаты систематического обзора E. Mills и соавт. [30], которые изучали применение мелатонина в дополнение к основной терапии солидных опухолей у 643 пациентов. Основным позитивным качеством мелатонина, помимо прямой эффективности, было отсутствие серьезных побочных эффектов. Y.-M. Wang и соавт. в метаанализе по использованию мелатонина в терапии солидных опухолей отметили увеличение однолетней выживаемости (с 28,4 до 52,2 %), частичную ремиссию (с 16,5 до 32,6 %) и значительную пользу мелатонина в предотвращении побочных эффектов химио- и лучевой терапии, таких как нейротоксичность (снижение в группе мелатонина с 15,2 до 2,5 %), тромбоцитопения (с 19,7 до 2,2 %), усталость и слабость (с 49,1 до 17,2 %) [31]. Значительную роль мелатонина в предотвращении побочных эффектов химио- или лучевой терапии или их комбинации демонстрируют N. Kouhi Nabibi и соавт. [32]: пероральный прием мелатонина сводит к минимуму риск гематологических осложнений у пациентов с колоректальным раком, проходящих химиолуче-

вую терапию. M.A. Ben-David и соавт. [33] продемонстрировали значительный эффект в предотвращении лучевого дерматита после применения мелатонинсодержащего крема у женщин, получающих лучевую терапию по поводу рака молочной железы (снижение риска с 90 до 59 %). Таким образом, мелатонин обладает протективными свойствами в отношении некоторых побочных эффектов химио- и радиотерапии.

Мелатонин как препарат сопроводительной терапии психоэмоциональных нарушений и нарушений сна у онкологических больных

Исследуют применение мелатонина в психиатрической и неврологической практике как средства комплексной терапии депрессивных состояний, изучают его нейропротективные свойства [2]. Поскольку психоневрологические нарушения часто встречаются в онкологической практике и их сложно лечить, изучение мелатонина перспективно. Некоторые авторы полагают, что депрессивные расстройства могут способствовать прогрессированию рака за счет снижения иммунной реактивности организма, а также за счет дисфункции вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [34].

Роль мелатонина в указанных патологических состояниях чаще всего изучают у больных раком молочной железы. M. Rondanelli и соавт. [35] в обзоре о нарушении сна и настроения у онкологических пациентов исследовали существовавшие на тот момент методы лечения (антидепрессанты, бензодиазепины и даже алкоголь) и выразили надежду, что аналоги мелатонина могут оказаться перспективным и безопасным средством для профилактики и лечения психоневрологических расстройств. W.Y. Chen и соавт. [36] в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 95 пациенток с карциномой молочной железы показали, что аналог мелатонина по сравнению с плацебо значительно улучшал состояние женщин во время и после лечения. К началу исследования 52 % женщин жаловались на нарушения сна, что свидетельствует о значимости проблемы. Таким образом, мелатонин может стать безопасным средством профилактики и лечения расстройств сна у онкологических пациентов. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании M.V. Hansen и соавт. [37] изучали риск депрессивных расстройств в послеоперационном периоде у больных раком молочной железы: в группе мелатонина он снижался с 45 до 11 %.

Немаловажное достоинство мелатонина по сравнению с другими вышеописанными препаратами

(бензодиазепинами, антидепрессантами и другими) — отсутствие значимых побочных эффектов и нежелательных взаимодействий с химиотерапевтическими средствами. M.V. Hansen и соавт. в метаанализе 12 исследований, включавших 774 участника, о пред- и послеоперационной тревожности у пациентов показали, что независимо от типа оперативного вмешательства мелатонин в составе терапии достоверно снижал риск тревожных состояний по сравнению с плацебо (изучали в том числе вмешательства по поводу злокачественных опухолей) [38]. W.-P. Chang и соавт. [39] исследовали психоневрологические расстройства и их потенциальные маркеры у больных раком легкого. У пациентов отмечали худшее качество сна, повышение частоты депрессии, снижение уровня мелатонина и повышение содержания кортизола в слюне. Также продемонстрировали взаимосвязь между повышенным содержанием кортизола в слюне (маркер психоэмоционального стресса), усталостью и нарушениями сна. Практически это означает, что психоневрологические расстройства у больных раком легкого (и, возможно, другими онкологическими заболеваниями) связаны с изменением функционирования функциональных систем, поддерживающих качество сна и ответ на стресс, что открывает перспективы для фармакологической коррекции указанных состояний у таких пациентов аналогами мелатонина.

Не менее значимы для онкологических больных потеря аппетита и сложный патофизиологический синдром кахексии. G. Bjørklund и соавт. [40] сообщили о возможной эффективности диеты, содержащей комбинации мелатонина, селена, карнозина и некоторых других биологических добавок, в уменьшении симптомов кахексии; однако E. Del Fabbro и соавт. [41] не выявили улучшения аппетита, увеличения массы тела и уменьшения других проявлений кахексии в группе мелатонина по сравнению с плацебо. При этом кахексия — проявление системной реакции организма на опухоль, поэтому мелатонин может оказаться полезным в терапии кахексии только в комбинации с более эффективными средствами, которых на данный момент нет.

Мелатонин в сопроводительной терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных

Значительную проблему для онкологической практики представляют расстройства болевой чувствительности и необходимость применять анальгетические препараты с широким спектром неже-

лательных побочных эффектов. Сложный патогенез болевого синдрома у онкологических пациентов включает как периферические (сдавление опухолью нервных окончаний, прорастание опухоли по ходу нервных стволов — непосредственное механическое воздействие на нервные структуры с развитием различных форм нейропатической боли), так и центральные (центральная сенситизация и сложные расстройства функционирования антиноцицептивной системы) механизмы [42]. Аналоги мелатонина потенциально могут особенно эффективно влиять на центральные механизмы, однако некоторые исследования на животных говорят о возможном позитивном воздействии непосредственно на периферические нервы.

S.N. Oh и соавт. [43] провели метаанализ двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, суммарно включавших 1967 участников, о применении мелатонина при различных болевых расстройствах. В группе мелатонина было достоверное улучшение симптомов и качества жизни. Рассматривали различные виды болей, в том числе и у онкологических больных, но достоверную эффективность мелатонина выявили только для хронической боли по сравнению с острой или послеоперационной болью. A.C.S. Palmer и соавт. [44] изучали 36 больных раком молочной железы и продемонстрировали эффективность мелатонина по сравнению с плацебо в уменьшении боли и стабилизации работы нисходящей антиноцицептивной системы (изучали сывороточные маркеры, показательные для качества ее функционирования, такие как белок S100B и нейротрофический фактор головного мозга (англ. brain-derived neurotrophic factor)).

Продолжаются многочисленные исследования на животных по применению мелатонина для редукации нейропатии и нейропатических болей. H.F. Galley и соавт. [45] продемонстрировали его достоверную эффективность в уменьшении симптомов нейропатии и нормализации показателей лабораторных и электрофизиологических параметров у крыс после применения паклитаксела. Аналогичные результаты получили K. Ertilav и соавт. [46] при оценке эффекта мелатонина в лечении доцетаксел-индуцированной нейропатии у мышей (изучали комбинацию мелатонина и селена). В крупном исследовании молекулярных механизмов нейротоксичности оксалиплатина A. Areti и соавт. установили, что мелатонин потенциально способен блокировать звенья патогенеза оксалиплатин-индуцированной нейропатии у крыс, уменьшая ее [47].

Пока нет результатов клинических исследований, подтверждающих или опровергающих положительный эффект мелатонина у больных с лекарственно-индуцированными нейропатиями. Крайне важны для онкологической практики работы I.-J. Chen и соавт. и K. Nemati и соавт. о потенциальном позитивном эффекте мелатонина в сопроводительной терапии для профилактики толерантности и зависимости от опиоидных анальгетиков [48; 49].

Перспективы использования мелатонина в лучевой терапии

Мелатонин, как естественный антиоксидант, может быть радиопротектором [32; 33; 50]. Как отмечают В. Farhood и соавт., А.Е. Musa и соавт., он способен непосредственно захватывать свободные радикалы, образующиеся в клетках в ходе лучевого лечения, а также индуцировать синтез ферментов антиоксидантной защиты, минимизируя побочные эффекты воздействия на здоровые ткани [50; 51]. Р. Amini и соавт., Е. Mihandoost и соавт. выявили, что мелатонин воздействует на генетический аппарат клетки, регулирует функционирование системы циркадных ритмов, влияет на функционирование белка p53 и управляет клеточным циклом, что определяет его как радиосенсибилизатор [52; 53].

Перспективу изучения мелатонина применительно к лучевым методам лечения подтверждают клинические исследования: К. Onseing и соавт. [54] и Н.Н. Elsabagh и соавт. [55] показали, что у пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи, получавших лучевую терапию в комбинации с мелатонином, меньше риск и степень тяжести осложнений, таких как мукозиты и ксеростомии, меньше выражен болевой синдром и меньше потребность в наркотических анальгетиках.

Стратегии дальнейшего исследования роли и терапевтического потенциала мелатонина в онкологической практике

Необходимо продолжать изучать взаимосвязи мелатонина с молекулярными процессами, лежащими в основе биологии различных опухолей. В зарубежных журналах постоянно появляются работы о функциональной роли мелатонина как молекулярного агента, блокирующего внутриклеточные процессы канцерогенеза, ангиогенеза, метастазирования различных злокачественных новообразований, о его воздействии на микроокружение опухолей [56–59]. Изучать молекулярные механизмы действия мела-

тона необходимо *in vivo* и *in vitro*. Одновременно следует планировать и реализовывать клинические рандомизированные слепые плацебо-контролируемые исследования, соответствующие международным требованиям и принципам доказательной медицины, по применению мелатонина в онкологической практике как прямого противоопухолевого агента, а также как средства профилактики и терапии осложнений онкологического заболевания и основного лечения. Только комплексный и рациональный подход даст ответ на вопрос о подлинной клинической значимости мелатонина в онкологической практике.

Заключение

Количество и качество клинических исследований по основным направлениям применения мелатонина в онкологической практике недостаточны. Имеющиеся работы *in vitro* и *in vivo* на животных описывают молекулярные механизмы действия и эффекты мелатонина в качестве противоопухолевого средства. С позиций доказательной медицины обосновано его применение для профилактики и устранения нарушений сна, а также депрессивных и тревожных расстройств у онкологических больных в процессе лечения. Обнадеживают результаты о предотвращении побочных эффектов основной терапии, особенно гематологической токсичности, нейропатии и нейропатических болей, тошноты и рвоты, усталости и слабости, однако мелатонин неэффективен в монотерапии для лечения кахексии; требует клинического подтверждения возможный протективный эффект в предотвращении зависимости от опиоидных анальгетиков. Прямые противоопухолевые свойства мелатонина остаются под вопросом, так как большая часть исследований нерепрезентативна (небольшое число испытуемых, отсутствие ослепления и рандомизации); однако, по данным метаанализов, он потенциально эффективен в продлении безрецидивной выживаемости и даже увеличении числа полных и частичных ремиссий.

Для объективного и беспристрастного исследования мелатонина в онкологической практике необходимо комплексно изучать состояние больных во время и после лечения. Для оценки клинической эффективности препаратов необходимо исследовать не только опухоль и ее патоморфоз, но и общее состояние пациента, его психический и социальный статус в результате терапии. Полагаем, мелатонин может стать уникальным препаратом в химио-

терапии опухолевых заболеваний: помимо прямого противоопухолевого средства его можно рассматривать как препарат сопроводительной терапии нейропсихических расстройств и нарушений сна, а также хронической боли, часто ассоциированных с онкологическими заболеваниями.

Список литературы / References

1. Семиглазова Т.Ю., Осипов М.А., Новик А.В., Клименко В.В., Анисимов В.Н. Перспективы использования мелатонина в клинической онкологии. *Злокачественные опухоли*. 2016;(4):21-29. [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. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-21-29>
2. Alghamdi B.S. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res*. 2018;96(7):1136-1149. PMID: 29498103; PMCID: PMC6001545. <https://doi.org/10.1002/jnr.24220>
3. Xie Sh., Fan W., He H., Huang F. Role of melatonin in the regulation of pain. *J Pain Res*. 2020;13:331-343. PMID: 32104055; PMCID: PMC7012243. <https://doi.org/10.2147/JPR.S228577>
4. Talib W.H. Melatonin and cancer hallmarks. *Molecules*. 2018;23(3):518. PMID: 29495398; PMCID: PMC6017729. <https://doi.org/10.3390/molecules23030518>
5. Zhao D., Yu Y., Shen Y., Liu Q., Zhao Zh., Sharma R., Reiter R.J. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol*. 2019;10:249. PMID: 31057485; PMCID: PMC6481276. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>
6. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Тюрин Е.С. Мелатонин в сыворотке крови онкологических пациентов. *Клиническая медицина*. 1980;58(5):77-79. [Raikhlin N.T., Kvetnoi I.M., Tyurin E.S. Melatonin in the blood serum of oncological patients. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1980;58(5):77-79. (In Russ.)]
7. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev*. 2018;39(6):990-1028. PMID: 30215696. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
8. Hardeland R. Recent findings in melatonin research and their relevance to the CNS. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2018;18(2):102-114. PMID: 29848280. <https://doi.org/10.2174/1871524918666180531083944>
9. Liu J., Clough Sh.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-383. PMID: 26514204; PMCID: PMC5091650. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>
10. Emet M., Ozcan H., Ozel L., Yayla M., Halici Z., Hacimuftuoglu A. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eur J Med*. 2016;48(2):135-141. PMID: 27551178; PMCID: PMC4970552. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.0267>
11. Stojkovic K., Wing S.S., Cermakian N. A central role for ubiquitination within a circadian clock protein modification code. *Front Mol Neurosci*. 2014;7:69. PMID: 25147498; PMCID: PMC4124793. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00069>
12. Vriend J., Reiter R.J. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *J Pineal Res*. 2015;58(1):1-11. PMID: 25369242. <https://doi.org/10.1111/jpi.12189>
13. Zhang L., He Yu., Wu X., Zhao G., Zhang K., Yang Ch.S., Reiter R.J., Zhang J. Melatonin and (-)-Epigallocatechin-3-Gallate: partners in fighting cancer. *Cells*. 2019;8(7):745. PMID: 31331008; PMCID: PMC6678710. <https://doi.org/10.3390/cells8070745>
14. Beker M.C., Caglayan B., Caglayan A.B., Kelestemur T., Yalcin E., Caglayan A., Kilic U., Baykal A.T., Reiter R.J., Kilic E. Interaction of melatonin and Bmal1 in the regulation of PI3K/AKT pathway components and cellular survival. *Sci Rep*. 2019;9(1):19082. PMID: 31836786; PMCID: PMC6910929. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55663-0>
15. Chen J., Wang A., Chen Q. SirT3 and p53 deacetylation in aging and cancer. *J Cell Physiol*. 2017;232(9):2308-2311. PMID: 27791271. <https://doi.org/10.1002/jcp.25669>
16. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S., Galano A., Jou M.-J., Acuna-Castroviejo D. Melatonin mitigates mitochondrial meltdown: interactions with SIRT3. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2439. PMID: 30126181; PMCID: PMC6121285. <https://doi.org/10.3390/ijms19082439>
17. Li Y., Li Sh., Zhou Y., Meng X., Zhang J.-J., Xu D.-P., Li H.-B. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8(24):39896-39921. PMID: 28415828; PMCID: PMC5503661. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16379>
18. Sohn E.J., Won G., Lee J., Lee S., Kim S.-H. Upregulation of miRNA3195 and miRNA374b mediates the anti-angiogenic properties of melatonin in hypoxic PC-3 prostate cancer cells. *J Cancer*. 2015;6(1):19-28. PMID: 25553085; PMCID: PMC4278911. <https://doi.org/10.7150/jca.9591>
19. Prieto-Domínguez N., Méndez-Blanco C., Carbajo-Pescador S., Fondevila F., García-Palomo A., González-Gallego J., Mauriz J.L. Melatonin enhances sorafenib actions in human hepatocarcinoma cells by inhibiting mTORC1/p70S6K/HIF-1 α and hypoxia-mediated mitophagy. *Oncotarget*. 2017;8(53):91402-91414. PMID: 29207653; PMCID: PMC5710933. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20592>
20. Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S., Antoniello N. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(5):499-510. PMID: 24046037; PMCID: PMC3788186. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0118-6>
21. Попков В.М. Прогностическое значение молекулярных маркеров при опухолях предстательной железы. *Медицинская наука и образование Урала*. 2010;(2):30-34. [Popkov V.M. Prognostic importance of molecular markers at prostate cancer diseases. *Medical Science and Education of Ural*. 2010;(2):30-34. (In Russ.)]
22. Zharinov G.M., Bogomolov O.A., Chepurayeva I.V., Neklasova N.Yu., Anisimov V.N. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. *Oncotarget*. 2020;11(41):3723-3729. PMID: 33110479; PMCID: PMC7566809. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27757>
23. Parent M.-É., El-Zein M., Rousseau M.-C., Pintos J., Siemiatycki J. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol*. 2012;176(9):751-759. PMID: 23035019. <https://doi.org/10.1093/aje/kws318>

24. Rosen G., Brand S.R. Sleep in children with cancer: case review of 70 children evaluated in a comprehensive pediatric sleep center. *Support Care Cancer*. 2011;19(7):985-994. PMID: 20517621. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0921-y>
25. Плисс М.М. Мелатонин в комплексном лечении больных колоректальным раком. *Вопросы онкологии*. 2016;62(3):413-417. [Pliss M.M. Melatonin in complex treatment for colorectal cancer patients. *Problems in Oncology*. 2016;62(3):413-417. (In Russ.)]
26. Ермаченков М.Н., Гуляев А.В., Анисимов В.Н. Мелатонин и рак толстой кишки: повышение эффективности стандартного лечения. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2012;4(1):78-83. [Ermachenkov M.N., Guliaev A.V., Anisimov V.N. Melatonin and colorectal cancer: the rise of standart treatment efficacy. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2012;4(1):78-83. (In Russ.)]
27. Ермаченков М.Н., Гуляев А.В., Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Милютин Ю.П. Эффективность применения мелатонина при раке желудка. *Врач-аспирант*. 2012;51(2.3):389-395. [Ermachenkov M.N., Guliaev A.V., Anisimov V.N., Arutyunyan A.V., Milyutina Yu.P. Efficacy of melatonin treatment in stomach cancer patients. *Postgraduate Doctor Journal*. 2012;51(2.3):389-395. (In Russ.)]
28. Xu J., Huang L., Sun G.-P. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level and breast cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):5353. PMID: 28706222; PMCID: PMC5509698. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05752-9>
29. Seely D., Wu P., Fritz H., Kennedy D.A., Tsui T., Seely A.J.E., Mills E. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(4):293-303. PMID: 22019490. <https://doi.org/10.1177/1534735411425484>
30. Mills E., Wu P., Seely D., Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res*. 2005;39(4):360-366. PMID: 16207291. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00258.x>
31. Wang Y.-M., Jin B.-Zh., Ai F., Duan Ch.-H., Lu Y.-Z., Dong T.-F., Fu Q.-L. 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):1213-1220. PMID: 22271210. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1828-8>
32. Kouhi Habibi N., Shabestani Monfared A., Ebrahimnejad Gorji K., Karimi M., Moghadamnia A.A., Tourani M., Borzoueisileh S., Niksirat F. The protective effects of melatonin on blood cell counts of rectal cancer patients following radiochemotherapy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(6):745-752. PMID: 30421178. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1977-2>
33. 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):188-192. PMID: 27228641.
34. Barreto F.S., Chaves Filho A.J.M., de Araújo M.C.C.R., de Moraes M.O., de Moraes M.E.A., Maes M., de Lucena D.F., Macedo D.S. Tryptophan catabolites along the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway as a biological link between depression and cancer. *Behav Pharmacol*. 2018;29(2 and 3-Spec Issue):165-180. PMID: 29543650. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000384>
35. Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S., Antonello N. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(5):499-510. PMID: 24046037; PMCID: PMC3788186. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0118-6>
36. Chen W.Y., Giobbie-Hurder A., Gantman K., Savoie J., Scheib R., Parker L.M., Schernhammer E.S. 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):381-388. PMID: 24718775; PMCID: PMC4060962. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2944-4>
37. Hansen M.V., Andersen L.T., Madsen M.T., Hageman I., Rasmussen L.S., Bokmand S., Rosenberg J., Gögenur I. 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):683-695. PMID: 24756186. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2962-2>
38. Hansen M.V., Halladin N.L., Rosenberg J., Gögenur I., Möller A.M. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD009861. PMID: 25856551; PMCID: PMC6464333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub2>
39. Chang W.-P., Lin Ch.-Ch. Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms to sleep quality, emotion, and fatigue levels in patients with newly diagnosed lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2017;29:79-84. PMID: 28720269. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.05.008>
40. Bjørklund G., Dadar M., Aaseth J., Chirumbolo S., Pen J.J. Cancer-associated cachexia, reactive oxygen species and nutrition therapy. *Curr Med Chem*. 2019;26(31):5728-5744. PMID: 29956613. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180629123817>
41. Del Fabbro E., Dev R., Hui D., Palmer L., Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1271-1276. PMID: 23439759; PMCID: PMC3607670. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6766>
42. Caraceni A., Shkodra M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):510. PMID: 30974857; PMCID: PMC6521068. <https://doi.org/10.3390/cancers11040510>
43. Oh S.N., Myung S.-K., Jho H.J. Analgesic efficacy of melatonin: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Med*. 2020;9(5):1553. PMID: 32455582; PMCID: PMC7291209. <https://doi.org/10.3390/jcm9051553>
44. Palmer A.C.S., Souza A., Dos Santos V.S., Cavalheiro J.A.C., Schuh F., Zucatto A.E., Biazus J.V., Torres I.L.D.S., Fregni F., Caumo W. 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. PMID: 31824318; PMCID: PMC6883914. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01382>
45. Galley H.F., McCormick B., Wilson K.L., Lowes D.A., Colvin L., Torsney C. Melatonin limits paclitaxel-induced mitochondrial

- dysfunction in vitro and protects against paclitaxel-induced neuropathic pain in the rat. *J Pineal Res.* 2017;63(4):e12444. PMID: 28833461; PMCID: PMC5656911. <https://doi.org/10.1111/jpi.12444>
46. Ertilav K., Nazıroğlu 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):1469-1487. PMID: 32578137. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02250-4>
 47. Areti A., Komirishetty P., Akuthota M., Malik R.A., Kumar A. Melatonin prevents mitochondrial dysfunction and promotes neuroprotection by inducing autophagy during oxaliplatin-evoked peripheral neuropathy. *J Pineal Res.* 2017;62(3). PMID: 28118492. <https://doi.org/10.1111/jpi.12393>
 48. Chen I.-J., Yang Ch.-P., Lin Sh.-H., Lai Ch.-M., Wong Ch.-Sh. The circadian hormone melatonin inhibits morphine-induced tolerance and inflammation via the activation of antioxidative enzymes. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9):780. PMID: 32842597; PMCID: PMC7555201. <https://doi.org/10.3390/antiox9090780>
 49. Hemati K., Pourhanifeh M.H., Dehdashtian E., Fatemi I., Mehrzadi S., Reiter R.J., Hosseinzadeh A. Melatonin and morphine: potential beneficial effects of co-use. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(1):25-39. PMID: 32415694. <https://doi.org/10.1111/fcp.12566>
 50. Farhood B., Goradel N.H., Mortezaee K., Khanlarkhani N., Salehi E., Nashtaei M.S., Mirtavoos-Mahyari H., Motevaseli E., Shabeeb D., Musa A.E., Najafi M. Melatonin as an adjuvant in radiotherapy for radioprotection and radiosensitization. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(3):268-279. PMID: 30136132. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1934-0>
 51. Musa A.E., Shabeeb D., Alhilfi H.S.Q. Protective effect of melatonin against radiotherapy-induced small intestinal oxidative stress: biochemical evaluation. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):308. PMID: 31242652; PMCID: PMC6631393. <https://doi.org/10.3390/medicina55060308>
 52. Amini P., Mirtavoos-Mahyari H., Motevaseli E., Shabeeb D., Musa A.E., Cheki M., Farhood B., Yahyapour R., Shirazi A., Goushbolagh N.A., Najafi M. Mechanisms for radioprotection by melatonin; Can it be used as a radiation countermeasure? *Curr Mol Pharmacol.* 2019;12(1):2-11. PMID: 30073934. <https://doi.org/10.2174/1874467211666180802164449>
 53. Mihandoost E., Shirazi A., Mahdavi S.R., Aliasgharzadeh A. Can melatonin help us in radiation oncology treatments? *Biomed Res Int.* 2014;2014:578137. PMID: 24900972; PMCID: PMC4037598. <https://doi.org/10.1155/2014/578137>
 54. Onseong K., Johns N.P., Khuayjareernpanishk T., Subongkot S., Priprem A., Hurst C., Johns J. Beneficial effects of adjuvant melatonin in minimizing oral mucositis complications in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *J Altern Complement Med.* 2017;23(12):957-963. PMID: 28657801. <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0081>
 55. Elsabagh H.H., Moussa E., Mahmoud S.A., Elsaka R.O., Abdelrahman H. Efficacy of Melatonin in prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Diseases.* 2020;26(3):566-572. PMID: 31869853. <https://doi.org/10.1111/odi.13265>
 56. Bonmati-Carrion M.-A., Tomas-Loba A. Melatonin and cancer: a polyhedral network where the source matters. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):210. PMID: 33535472; PMCID: PMC7912767. <https://doi.org/10.3390/antiox10020210>
 57. Fernández-Palanca P., Méndez-Blanco C., Fondevila F., Tuñón M.J., Reiter R.J., Mauriz J.L., González-Gallego J. Melatonin as an antitumor agent against liver cancer: an updated systematic review. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(1):103. PMID: 33445767; PMCID: PMC7828223. <https://doi.org/10.3390/antiox10010103>
 58. González A., Alonso-González C., González-González A., Menéndez-Menéndez J., Cos S., Martínez-Campa C. Melatonin as an adjuvant to antiangiogenic cancer treatments. *Cancers.* 2021;13(13):3263. PMID: 34209857; PMCID: PMC8268559. <https://doi.org/10.3390/cancers13133263>
 59. Laborda-Illanes A., Sánchez-Alcoholado L., Boutriqu S., Plaza-Andrades I., Peralta-Linero J., Alba E., González-González A., Queipo-Ortuño M.I. A new paradigm in the relationship between melatonin and breast cancer: gut microbiota identified as a potential regulatory agent. *Cancers.* 2021;13(13):3141. PMID: 34201776; PMCID: PMC8269379. <https://doi.org/10.3390/cancers13133141>

The role and therapeutical potential of melatonin in oncology practice

Ivan I. Eremenko, Valeriy E. Ponomarev, Svetlana B. Polikarpova, Elena A. Bogush, Vladislav Yu. Kirsanov, Boris A. Zisman, Mikhail M. Davydov

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author. Valeriy E. Ponomarev, vep321@mail.ru

This review describes the available works on four main trends of prospective application and study of melatonin in oncology: the main properties and mechanisms of the antitumor effect of melatonin, melatonin as a direct antitumor agent, melatonin as a drug for the accompanying therapy of psychoemotional disorders and sleep disorders in cancer patients, and melatonin as a drug for the accompanying therapy of chronic pain syndrome in oncology. Currently, researchers focus on fundamental and clinical relationships between circadian rhythms and carcinogenesis, and one of the key problems is the potential of melatonin as an agent capable of interfering with the molecular processes of formation and maintenance of the viability of malignant tumors. An equally important problem is the potential of melatonin in terms of using its physiological properties for the prevention and accompanying therapy of undesirable effects of the main treatment in oncological practice, which is emphasized in this review. The purpose of this review is an unbiased study of the prospects for the multidirectional use of melatonin both as a direct antitumor agent and as a component of complex therapy of concomitant adverse events associated

with tumor and the treatment. Based on a detailed analysis of original scientific articles and scientific reviews in the PubMed search system, as well as peer-reviewed Russian journals, authors have made an attempt to characterize the current state of melatonin in oncology based on principles of evidence-based medicine. Authors also suggests and justify key prospects for use of melatonin in oncology practice and the range of studies necessary to clarify its properties and place in the combined therapy of malignant neoplasms.

Keywords: antitumour and accompanying therapy; carcinogenesis; malignancies; melatonin

Received 9 July 2021. Revised 18 August 2021. Accepted 19 August 2021.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev

Drafting the article: I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev, S.B. Polikarpova, E.A. Bogush, V.Yu. Kirsanov, B.A. Zisman, M.M. Davydov

Critical revision of the article: I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev

Final approval of the version to be published: I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev, S.B. Polikarpova, E.A. Bogush, V.Yu. Kirsanov, B.A. Zisman, M.M. Davydov

ORCID ID

I.I. Eremenko, <https://orcid.org/0000-0002-1335-2393>

V.E. Ponomarev, <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>

S.B. Polikarpova, <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

E.A. Bogush, <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>

V.Yu. Kirsanov, <https://orcid.org/0000-0003-1034-4432>

B.A. Zisman, <https://orcid.org/0000-0001-9767-4076>

M.M. Davydov, <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

Copyright: © 2022 Eremenko et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Eremenko I.I., Ponomarev V.E., Polikarpova S.B., Bogush E.A., Kirsanov V.Yu., Zisman B.A., Davydov M.M. The role and therapeutical potential of melatonin in oncology practice. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(1):44-54. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-1-44-54>