

Л.І. Маковецька,
Е.А. Дьоміна

Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
Київ, Україна

Ключові слова: мелатонін,
променева терапія, іонізуюче
випромінювання, радіопротек-
тор, радіосенсибілізація

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.005>

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МЕЛАТОНІНУ У ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ

Променева терапія (ПТ) відіграє ключову роль у лікуванні злоякісних пухлинних захворювань у більшості частини онкологічних хворих. На жаль, незважаючи на вдосконалення методів та інструментів ПТ (зокрема, її конформну стратегію) та сучасних способів дозиметрії, ПТ проявляє шкідливу дію не тільки на пухлину, але і на нормальні тканини з оточення пухлини. Це у ряді випадків призводить до розвитку променевих реакцій та ускладнень, лікування яких тривалий, часом малоефективний, процес. Однією зі стратегій запобігання або зменшення цих ускладнень є використання природних радіопротекторів, серед яких на увагу заслуговує гормон шишкоподібної залози — мелатонін, що є потужним антиоксидантом з імунорегуляторними властивостями, які можуть зменшити токсичність, викликану іонізуючим випромінюванням (ІВ) в різних органах. Ці ефекти опосередковуються модуляторними впливами мелатоніну на різних рівнях реакції тканин на ІВ. Найбільш важливим є вплив на систему відновлення ДНК, антиоксидантні ферменти, імунні клітини, секрецію цитокінів, фактори транскрипції та протеїнази. Висвітлені в огляді дані свідчать, що мелатонін має великий потенціал для запобігання побічним ефектам ПТ і включення його як допоміжного засобу в ПТ уможливить використання вищих доз опромінення при лікуванні. Крім того, завдяки протипухлинним і радіосенсибілізуючим властивостям мелатоніну, його застосування може посилити пошкодження пухлини. Отже, мелатонін є перспективним радіозахисним засобом нормальних тканин з оточення пухлини з ефектом підвищення терапевтичного співвідношення ефективність/токсичність хіміопроменевого лікування хворих.

Невід’ємною складовою сучасної онкології є променева терапія (ПТ). При певних локалізаціях і стадіях захворювання ПТ може бути альтернативою хірургічному лікуванню і застосовуватись, як паліативний засіб, коли інші спеціальні методи лікування виявляються неприйнятними чи неефективними. За оцінками, майже 80% хворих на рак отримують лікування ПТ як окремо, так і у поєднанні з хірургічним та хіміотерапевтичним лікуванням у різних варіантах і комбінаціях [1, 2]. Хоча технологічні вдосконалення покращили цільову ПТ, проте можливість ушкоджень нормальних тканин з оточення пухлини та виникнення гострих і віддалених променевих ускладнень все ще викликає занепокоєння. Найбільш небезпечним при цьому є поява радіаційно-індукованих вторинних пухлин, що у значній мірі залежить від радіочутливості здорових тканин з оточення пухлини, а також підвищеної індивідуальної радіочутливості пацієнта, наявності супутніх захворювань, раніше перенесених запальних процесів та обмежує терапевтичний ефект лікування. Гострі/ранні променеві реакції виникають протягом годин після опромінення і супроводжуються шкірними реакціями, набряком, збільшенням набухання клі-

тин ендотелію, проникністю судин, апоптозом, адгезією та інфільтрацією лімфоцитів, зниженням кількості лейкоцитів. Однак пізні променеві реакції, включаючи некроз, фіброз, дисфункцію органів, смерть і вторинний рак, можуть виникнути через кілька місяців або років після лікування. Зважаючи на це, прогрес у ПТ спрямований на попередження ускладнень у ранній та віддалений період і, таким чином, підвищення ефективності лікування та покращення якості життя пацієнтів. Визначальна роль у вирішенні цього питання належить радіаційним біологам.

Вчені знаходяться в постійному пошуку стратегії зменшення ранніх і пізніх ефектів ПТ, а також посилення реакції пухлини на променеве лікування. Це надасть можливість покращити терапевтичне співвідношення ефективність/токсичність, що призведе до зменшення побічних ефектів і збільшення рівня виживаності пацієнтів. Використання радіопротекторів для зменшення шкідливих побічних ефектів на нормальні тканини і радіосенсибілізаторів, націлених насамперед на ракові клітини для зниження їх резистентності залишаються актуальними на сьогоднішній день терапевтичними стратегіями в радіаційній онко-

логії [3]. При цьому радіосенсибілізуючі агенти повинні підвищувати дію радіації на пухлинні клітини з підвищенням їх радіочутливості без посилення токсичності нормальних тканинах. Водночас якісний радіопротектор повинен мати низьку токсичність і вибірково захищати клітини нормальних тканин без будь-якої захисної дії на пухлинні клітини, тобто без підвищення їх резистентності [4, 5].

Слід відзначити, що через згубну дію іонізуючого випромінювання (ІВ) радіобіологи давно зацікавлені в нових, нетоксичних, ефективних і зручних сполук для захисту нормальних тканин людини від радіаційних ушкоджень. Це широко-масштабна проблема, так як опроміненню можуть піддаватися і медичний персонал, який використовує джерела ІВ для діагностики та терапії, і люди, які проходять таке діагностичне обстеження, а також спеціалісти, які займаються виробництвом ядерних технологій. Вплив космічного опромінення на космонавтів також є критичним фактором для космічних польотів поза орбітою Землі [6]. Крім того, на даний час через воєнну агресію є велика загроза виникнення радіаційних або ядерних інцидентів чи аварій.

Alonso-González C, et al. у своїй роботі підсумували основні дії ІВ, шляхи, задіяні у відповіді клітин на опромінення, впливаючи на які можна або зменшити або посилити пошкоджуючу дію радіаційного чинника [7]. У випадку застосування променевої терапії онкологічним хворим — підвищити радіорезистентність нормальних клітин та/чи радіочутливість клітин. Liu L, et al. визначили основні критерії ідеального радіозахисного засобу: захисний ефект повинен проявлятися при введенні до або після опромінення; повинен запобігати або відновлювати індуковані ІВ пошкодження тканин; мати швидкий початок дії і довгий період напіврозпаду; застосовуватися перорально і бути стійким до згубного впливу ІВ і високих температур [8].

Добре відомо, що індукована радіацією токсичність для живих систем здебільшого є результатом продукції вільних радикалів (активних форм кисню — АФК та активних форм азоту — АФА) у клітинах, що утворюються внаслідок взаємодії ІВ з молекулами води. Вільні радикали у свою чергу реагують з клітинними макромолекулами, такими як ДНК, РНК, білки, ліпіди мембран тощо, та, запускаючи каскад біохімічних та біологічних реакцій, спричиняють різного роду пошкодження. Найбільш небезпечними є пошкодження ДНК. Навіть низькі дози ІВ можуть спричинити їх виникнення безпосередньо або через АФК і АФА. Індуковане ІВ пошкодження ДНК включає одно- та двониткові розриви, пошкодження нуклеотидних основ та перехресне зшивання ДНК, причому найнебезпечнішими є двониткові розриви [9, 10]. Ці

пошкодження можуть активувати серію сигналів, які контролюють зупинку клітинного циклу, відновлення ДНК і долю клітини, що може призвести до серйозних наслідків, таких як загибель клітин, хромосомні аберації та геномна нестабільність. Крім того, пошкодження ДНК з подальшим аномальним відновленням і генетичними мутаціями є важливою ланкою у розвитку пухлин [11].

Отже, оскільки викликане радіацією клітинне пошкодження в першу чергу пов'язане з шкідливим впливом вільних радикалів, основною властивістю ефективного радіопротектора повинна бути здатність поглинання радикалів. Саме можливість мелатоніну інактивувати гідроксильні радикали була обґрунтована для перевірки його радіозахисної здатності [12]. Мелатонін виявився надзвичайно ефективним серед численних сполук, які пройшли доклінічні випробування як радіопротектори, оскільки він зменшував ефекти ІВ *in vitro* та *in vivo* [12, 13]. В даний час мелатонін широко використовується клінічно як адаптогенний препарат, що нормалізує циркадні ритми, і все частіше знаходить клінічне застосування як допоміжний засіб при променевої терапії пухлин [14–16]. Наукові дані вказують на роль мелатоніну в ліпідному обміні, терморегуляції, у регуляції мезенхімальної диференціації стовбурових клітин і підтримці росту та мінералізації остеобластів, енергетичному обміні, а також імунітету у підтримці серцево-судинного, репродуктивного та неврологічного здоров'я [17–20].

Рецептори та механізми дії мелатоніну. Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін), індолеамін, переважно секретується та синтезується шишкоподібною залозою. Особлива структура мелатоніну (рис. 1) визначає його високу ефективність у детоксикації вільних радикалів на основі його здатності віддавати електрон або атом водню.

Синтез мелатоніну (рис. 2) включає кілька етапів, але початковий попередник — це ароматична амінокислота L-триптофан, що шляхом гідроксилювання триптофангідроксилазою (ТРН) при

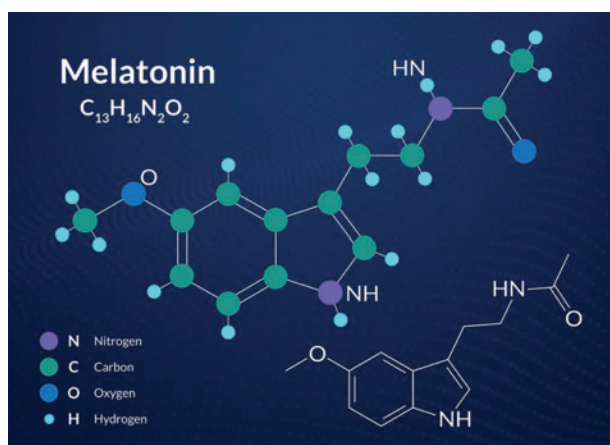


Рис. 1. Молекулярна структура мелатоніну [21]

5 вуглєці перетворюється на 5-гідрокситриптофан. Наступні етапи перетворення включають декарбосилювання, ацетилювання та метилювання [22, 23]

Завдяки високій розчинності мелатоніну в ліпідах і воді, він здатний проникати через більшість клітинних мембран, включаючи гематоенцефалічний бар'єр [24]. Коли він потрапляє в кровообіг, він легко проникає в різні рідини організму, клітинні відділи та тканини. Свою дію мелатонін здебільшого проявляє через пов'язані з мембраною G-білкові рецептори (GPCR): MT1, MT2, MT3 [25]. Окрім цього його дія опосередковується через зв'язування з внутрішньоклітинними білками, такими як кальретикулін, кальмодулін і тубулін [26]. Мелатонін безпосередньо конкурує з кальцієм за зв'язування з кальмодуліном [26, 27], який може відповідати за антипроліферативний ефект. Також він проявляє свою дію, а саме імуномодуючу, зумовлену синтезом інтерлейкіну-2 (IL-2) та IL-6 мононуклеарними клітинами шляхом зв'язування з ядерними гормональними рецептори RZR/ROR [28]. Крім того, виявляє проти-запальну дію, знижуючи рівні фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), IL-2 і інтерферону-гамма (IFN- γ), та підвищуючи кількість IL-4, IL-10 та IL-27 [29].

Крім опосередкованих рецепторами дій мелатонін за допомогою своїх рецепторно-незалежних дій, проявляє прямі антиоксидантні властивості, які і лягли в основу вибору його як радіопротектора [30]. Наявність індольного кільця робить його молекулою прямого поглинання вільних радикалів. В результаті каскаду ферментативних реакцій після взаємодії мелатоніну з різними АФК/АФА виробляється ряд метаболітів, включаючи гідроксильовані метаболіти мелатоніну (6-гідроксимелатонін, 2-гідроксимелатонін і 4-гідроксимелатонін), N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин (АФМК), N-ацетил-5-метоксикинурамин (АМК), і циклічний 3-гідроксимелатонін (ЗГОМ), які є підсилювачами його антирадикальної дії. Дослідники зазначають, що одна молекула мелатоніну детоксифікує до 10 молекул радикалів [31]. Таким чином, мелатонін є дуже ефективною антиоксидантною молекулою навіть у малих дозах порівняно з іншими антиоксидантами [32]. При цьому його вторинні, третинні та четвертинні метаболіти (АФМК, АМК і З-ГОМ) є більш потужними поглиначами вільних радикалів. Дослідження *in vitro* засвідчило, що мелатонін у 5 та 14 разів є сильнішим за глутатіон і маніт, відповідно, щодо поглинання гідроксил радикалу [33]. *In vitro* показано, що мелатонін безпосередньо поглинає гідроксильний радикал, пероксид водню і синглетний кисень, а також високо реакційноздатний аніон пероксинітрил [34]. Загалом, мелатонін, безсумнівно, здатний безпосередньо нейтралізувати різ-

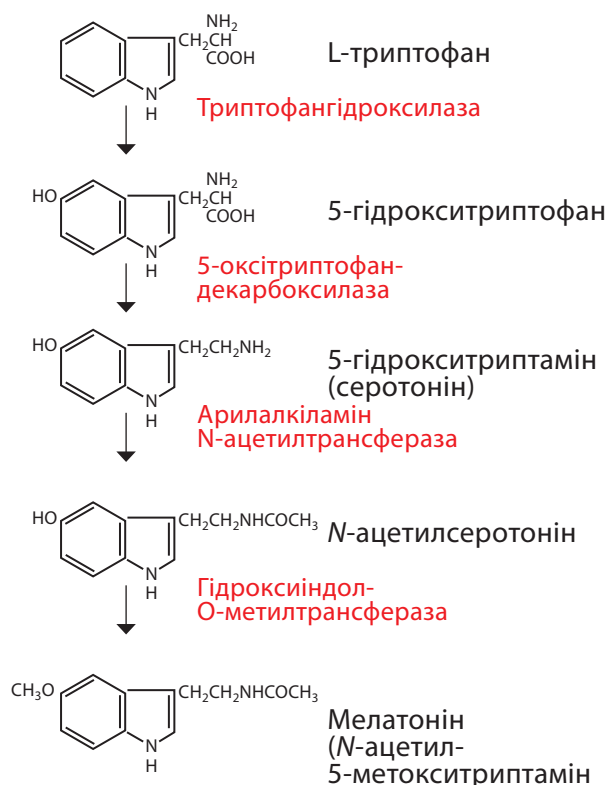


Рис. 2. Синтез мелатоніну

номанітні вільні радикали та/або їхні реакційно-здатні проміжні сполуки та, таким чином, зменшувати руйнування біомакромолекул.

Звертає на себе увагу той факт, що мелатонін крім прямого поглинання вільних радикалів підвищує активність антиоксидантних ферментів на молекулярному рівні, включаючи супероксиддисмутазу (СОД), глутатіонпероксидазу, глутатіон S-трансферазу і глутатіонредуктазу та підвищує рівень внутрішньоклітинного глутатіону шляхом стимуляції синтезу ферменту, що обмежує швидкість, γ -глутамілцистеїнсинтази, яка пригнічує прооксидативні ферменти — NO-синтазу і ліпоксигеназу [33–36]. Є окремі докази того, що мелатонін стабілізує мітросомальні мембрани і, таким чином, ймовірно, допомагає їм протистояти окислювальному пошкодженню [37]. Високі його концентрації у мітохондріях забезпечують потужний антиоксидантний захист білків, ліпідів та ДНК від окисного пошкодження, спричиненого вільними радикалами [38–40]. Окрім цього у мітохондріях мелатонін відіграє головну роль в регуляції I і IV комплексів дихального ланцюга та запобігає мутації і делеції мітохондріальної ДНК [41], а також пошкодженню ДНК шляхом зниження експресії АТМ-кінази і процесу фосфорилування гістону H2AX, який бере участь у деградації ДНК [42]. Препарат відіграє роль антагоніста в деградації білка шляхом його прямої взаємодії з Ca^{2+} -кальмодуліном, таким чином пригнічуючи

Ca²⁺/кальмодулін-залежну активність протеїнкінази II і аутофосфорилування [43].

Таким чином, антиоксидантний ефект мелатоніну може бути прямим або непрямим. Перший включає поглинання вільних радикалів (АФК і АФА), а другий пов'язаний з варіаціями в транскрипції генів, а також діяльністю антиоксидантів і ферментів [34, 44–46], зокрема збільшенні молекулярних кількостей антиоксидантних ферментів, що сприяють детоксикації вільнорадикальних сполук [35, 47]. А так як ІВ інгібує антиоксиданти, то ця виявлена властивість мелатоніну може посилити поглинання утворених радіацією радикалів [48, 49]. Інші непрямі методи, що використовуються для оцінки ефективності антиоксиданту, включають вимірювання окислювально пошкоджених продуктів. Велика частина досліджень *in vitro* та *in vivo* була спрямована на вивчення ролі мелатоніну в захисті мембранних ліпідів від руйнування вільними радикалами, показано зменшення накопичення основних продуктів перекисного окислення ліпідів (малоновий діальдегід (МДА) і 4-гідроксіалкеналь). Незалежно від інгібування окислення ліпідів, мелатонін також підтримує стабільність клітинних мембран, тобто запобігає змінам їх плинності [50]. Joseph T, et al. узагальнили роль мелатоніну як потужного антиоксиданта і протизапального засобу, що зменшує окислювальний стрес і запалення, зокрема для підтримки сприятливого гомеостатичного середовища в плаценті протягом усієї вагітності, тим самим запобігаючи таким укладенням як преєклампсія та передчасні пологи [51].

Протипухлинні властивості мелатоніну. Використання мелатоніном різних рецепторів та його широка рецепторнезалежна дія призводять до різних біологічних ефектів і це спонукало вчених на вивчення його не тільки в якості радіопротектора, але й як протипухлинного агента. Існує велика кількість доказів експериментальних і клінічних досліджень, які свідчать про те, що мелатонін має потенціал для прояву протипухлинної активності, такої як апоптотична, антипроліферативна, антиангіогенна та інгібування метастазів. Ряд досліджень, проведених як *in vitro*, так і *in vivo*, показали, що мелатонін може запобігати росту пухлин та проявляти профілактичну роль при різних типах раку [15, 52–54]. Зокрема, повідомляється про захисну роль мелатоніну проти раку молочної залози [55, 56]. Chu L, et al. відмітили у своїй роботі, що зниження циркулюючого мелатоніну пов'язане зі збільшенням поширеності пухлин молочної залози, а лікування мелатоніном мінімізує захворюваність [57]. Спостереження за хворими з легеневиими та колоректальними злоякісними новоутвореннями, які отримували лікування мелатоніном, продемонстрували ремісію раку та покращений спосіб життя [58]. Cuciolo M, et al. прийшли до висновку,

що мелатонін відіграє вирішальну роль в енергетичному метаболізмі та цілісності мітохондрій, а застосування мелатоніну зменшує потенціал мітохондріальної мембрани та розмір клітин карциноми яєчників людини (SKOV-3) [59].

Зростаюча кількість досліджень виявила регуляторний вплив мелатоніну на лікування пухлини на різних стадіях раку, включаючи ініціацію, промоцію, прогресію та метастазування [60]. Показано, що мелатонін пригнічує несприятливу тенденцію здорових клітин до злоякісного розвитку шляхом зниження регуляції факторів росту, включаючи пролактин інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), епідермальний фактор росту (EGFR), фактор росту гепатоцитів (HGF), трансформуючий фактор росту (TGF), гормонозалежні фактори росту (GHF) і тромбоцитарні фактори росту (PDGF) [61]. На стадії промоції мелатонін проявляє апоптотичну дію. Наприклад, у клітинах раку сечового міхура мелатонін індукував апоптоз шляхом пригнічення o-GlcNAcylation циклін-залежної подібної кінази 5 (CDK5) [62], а на моделі пухлини яєчника миші шляхом стабілізації Bim за допомогою Sp1-опосередкованої регуляції білка 1, що містить пухлинний домен (OTUD1) [63].

Протипухлинна активність мелатоніну регулюється кількома механізмами, до яких включені незалежні та залежні від мембранних рецепторів шляхи (рис. 3).

Рецептор-залежні протипухлинні ефекти мелатоніну проявляються регуляцією проліферації і диференціювання клітин, ангіогенезу та інгібування міграції [65–67]. Антиангіогенна дія пов'язана із впливом на фактор росту ендотелію судин (VEGF) та ангіопоетину (ANG)-2, посилюючи радіаційно-індукований інгібуючий ефект [68]. Так дослідження показали, що рівень VEGF у крові та розвиток судинної мережі пухлини були порушені у мишей при застосуванні мелатоніну [69]. Спостереження за пацієнтами з метастазами раку, які приймали мелатонін, виявило зниження рівня VEGF у сироватці крові [70]. Крім того, мелатонін нейтралізував стимулюючу дію радіації на проникність ендотеліальних клітин і на експресію деяких проангіогенних генів, таких як FGFR3, TGFα, IGF-1, KDR, JAG1, MMP14, CXCL6, CCL2, ERK1, ERK2 і AKT1, а також посилював експресію інгібітора ангіогенезу — TIMP1. Потенціювання мелатоніном індукованого опромінення інгібуючого ефекту на експресію VEGF може бути важливим механізмом, за допомогою якого мелатонін підвищує радіочутливість пухлини. Існує велика кількість доказів, які документують потенційні корисні ефекти мелатоніну в інгібуванні розвитку та прогресування раку яєчників через його численні потенційні особливості, включаючи антиоксидантну, протизапальну, метаболічну дію та активності індукції апоптозу в цих пухлинних клітинах [71]

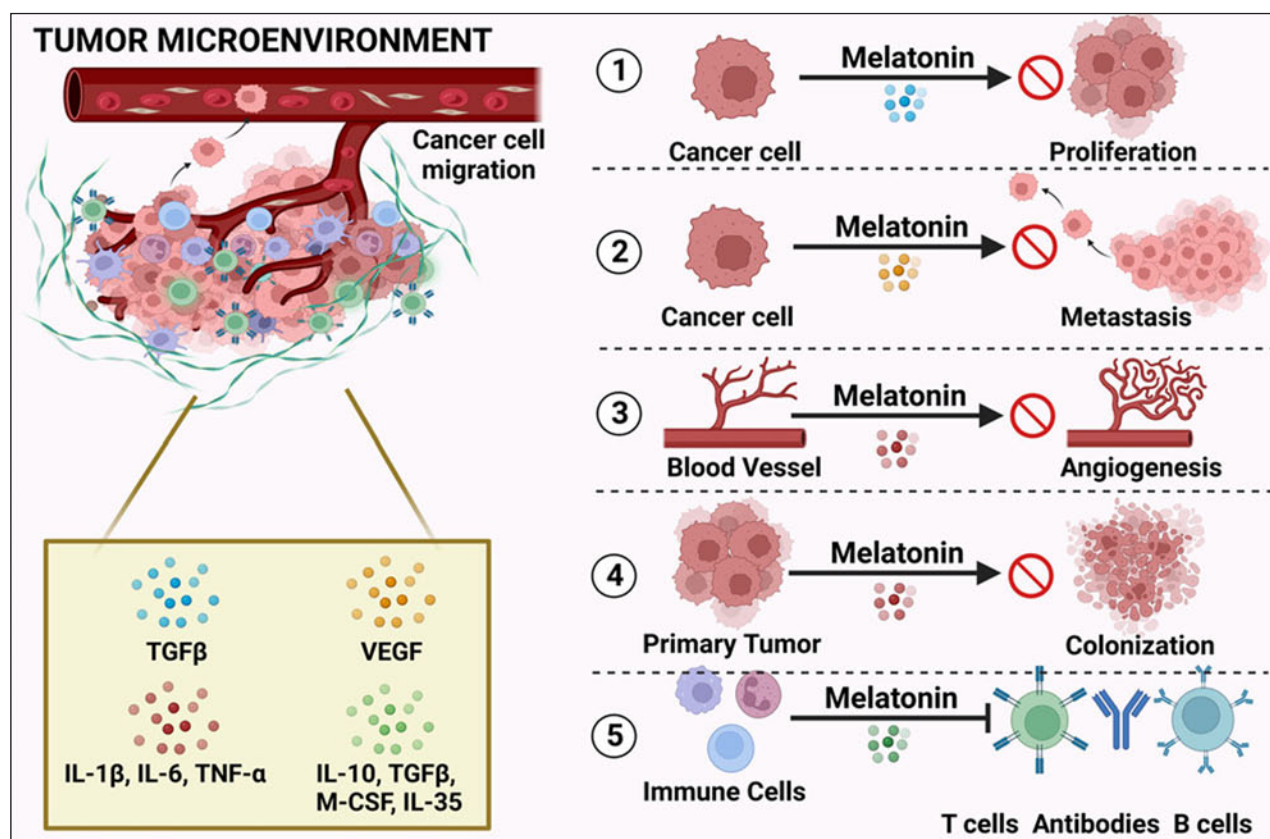


Рис. 3. Механізми протипухлинної та аніангіогенної дії мелатоніну [64]

На стадії прогресії мелатонін може пригнічувати ріст ракових клітин, знижуючи регуляцію матричної металопротеїнази- 2 і 9 (ММП-2 і ММП-9) [72, 73] і фактора росту фіброblastів 19 (FGF19) [74], щоб перешкоджати інвазії та міграції ракових клітин. Крім того, показано, що мелатонін пригнічує міграцію та інвазію клітин раку простати [75] і клітин раку товстої кишки, блокуючи епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) [76]. Мелатонін також проявляє свою протипухлинну дію шляхом імуномодуляції у мікрооточення пухлини. Так він стимулює проліферацію цитотоксичних Т-клітин через підвищення рівня експресії цитокінів запалення, таких як IFN-γ, TNF-α та IL-6 [77]. Minocha T, et al. показали, що мелатонін демонструє потужний протираковий потенціал і пригнічує проліферацію клітин раку шийки матки лінії HeLa (ВПЛ-18 позитивний) і SiHa (ВПЛ-16 позитивний) за рахунок його антипроліферативної, протизапальної, проапоптозної та антиміграційної дії, ймовірно, через модуляцію сигнального шляху NF-κB [78]. Автори відмітили, що мелатонін зупиняє клітини HeLa і SiHa в суб-G1 і G1 фаз відповідно, знижує експресію прозапального фактора транскрипції, NF-κB і експресію білка ЦОГ-2, основного медіатора клітинної проліферації. Крім того, мелатонін знижував експресію інвазивного маркера, ММП-9, антиапоптозного білка Bcl-2, і посилював експресію

проапоптозного білка Вах як на транскрипційному, так і на трансляційному рівнях.

Незалежна від рецепторів дія мелатоніну регулюється шляхом запобігання циркадним порушенням, індукції апоптозу, імуномодуляції, зміни метаболізму раку, прооксидантно-антиоксидантної активності та зниження активності теломерази [79]. У ракових клітинах мелатонін здатний проявляти себе як прооксидант. В деяких лініях пухлинних клітин висока концентрація (мкМ до мМ) мелатоніну може підвищити рівень АФК, що призведе до індукованої цитотоксичності [80]. Дослідження показали, що мелатонін здатний модулювати утворення АФК комплексами I і III електрон-транспортного ланцюга мітохондрій [81, 82]. Відмічено індукцію мелатоніном АФК в ракових клітинах через алостеричну модуляцію комплексу III. Автори зазначають, що ця активність більш очевидна в ракових клітинах, ніж у нормальних клітинах, і може викликати активацію проапоптозного шляху [82]. Посилення виробництва АФК мелатоніном було підтверджено у плоскоклітинних карциномах порожнини рота [83], при колоректальному раку [84] і раку молочної залози [85], передміхурової залози, шлунку, легені [52].

Радіосенсибілізуюча дія мелатоніну при ПТ. Аналіз значної кількості дослідницьких статей останніх років дає можливість зробити висновок, що

поєднання мелатоніну з хіміотерапевтичними засобами або променевою терапією посилює ефект цих методів лікування багатьох типів пухлин [59]. Мелатонін діє як радіосенсибілізатор, оскільки його введення разом із променевою терапією посилює терапевтичні ефекти та захищає нормальні клітини від побічних ефектів цього лікування. У радіосенсибілізації, спричиненій мелатоніном, бере участь декілька механізмів: збільшення виробництва активних форм кисню, модуляція білків, що беруть участь у біосинтезі естрогену (зниження рівня ароматази, сульфатази та 17 β -гідроксистероїд дегідрогенази 1) [86], порушення репарації ДНК пухлинними клітинами, зокрема шляхом зниження регуляції білків (RAD51 і ДНК-протеїнкінази), які беруть участь у відновленні дволанцюгових розривів ДНК [87, 88], модуляція ангиогенезу інгібуванням деяких проангіогенних факторів [68, 89], зняття запалення, індукція апоптозу через активацію p53 [86, 90], а також мітохондріального апоптозу шляхом збільшення продукції внутрішньоклітинних АФК [91, 92], стимуляція диференціювання преадипоцитів і модуляції метаболізму [68, 89, 93–95]. Так, результати, отримані Alonso-González C, et al. з використанням клітин MCF-7, неметастатичної та потрійно позитивної лінії клітин пухлини молочної залози, підтверджують потенціал мелатоніну як ефективного допоміжного засобу до променевої терапії при лікуванні раку молочної залози [2]. У своїй роботі при застосуванні низьких доз мелатоніну (1 нМ) та рентгенівського опромінення (8 Гр) автори виявили пригнічення клітинної проліферації, інгібування експресії генів білків залучених у прогресуванні раку, лікарській резистентності та антиапоптотичних факторів — MUC-1, c-MYC, BIRC5, BCL-2 і ABCB1; потенціювання стимулюючого ефекту радіації на експресію генів-супресорів пухлини та проапоптотичних компонентів — RASFF1, CST6, TP53, CDKN1A, BAX2, BAD, RB1 і PGR; інгібування експресії miR-20a, miR-20b, miR-19a, miR-29a, miR-93, miR-10a та miR-10b, що задіяні в проліферації, метастазуванні, ангиогенезі; однак стимулювання miR-34a, що є пухлинним супресором, пригнічуючим епітеліально-мезенхімальний перехід, міграцію та інвазію; а також антиангіогенну дію. У своєму попередньому дослідженні [86] ці ж автори показали, що мелатонін посилює стимулюючий ефект ІВ на експресію гена p53, який втручається в гомологічну рекомбінацію та в негомологічне з'єднання кінців ДНК [88, 96, 97], що асоціювалося із зниженням виживання клітин. При цьому фізіологічна концентрація 1 нМ мелатоніну, порівняно з 1 мМ або 10 мкМ, була більш ефективною для підвищення регуляції p53. Пригнічення клітинної проліферації, швидкості утворення колоній та міграції клітин мелатоніном після дії ІВ зафіксовано на клітинній лінії

колоректальної карциноми людини НСТ 116 [87]. При цьому проведені дослідження *in vivo* також підтвердило, що порівняно з монотерапією мелатоніном чи ІВ, комбіноване лікування пригнічує ріст пухлинних клітин і, таким чином, посилює терапевтичний ефект у пацієнтів.

В інших дослідженнях виявлено пригнічення експресії BCL-2 при комбінованому застосуванні мелатоніну та ПТ, що підвищувало чутливість клітин раку товстої кишки до іонізуючого випромінювання [98] і збільшувало загибель клітин саркоми [99]. Також мелатонін підвищував регуляцію мікроРНК-34a/449a для сприяння апоптозу в клітинах колоректального раку та моделі ксенотрансплантата миші [100]. У високих концентраціях мелатонін (500 мкМ) посилював гострі цитотоксичні ефекти радіації при плоскоклітинному раку голови та шиї, індукуючи апоптоз шляхом утворення внутрішньоклітинних АФК, які відіграють роль у опосередкованому мітохондріями апоптозі та аутофагії [92]. У цих видах пухлин мелатонін у поєднанні з опроміненням посилює збільшення експресії ATG12-ATG5, комплексу, необхідного для утворення аутофагосом, індукованого радіацією. Крім того, мелатонін таким же шляхом потенціює лазерне опромінення особливо у клітинах карциноми яєчників і ендотеліальних клітинах [101]. Радіосенсибілізація клітин раку щитовидної залози мелатоніном була пов'язана зі збільшенням активних форм кисню та інгібуванням фосфорилювання p65, протеїну, який бере участь у передачі сигналу NF- κ B [102]. Нещодавно також було продемонстровано, що мелатонін сенсибілізує не тільки ракові клітини, але й перитуморальні клітини, такі як ендотеліальні клітини або преадипоцити молочної залози. Мелатонін у концентрації 1 мМ потенціював інгібуючий ефект іонізуючого випромінювання в ендотеліальних клітинах людини на кількох стадіях ангиогенного процесу, таких як проліферація ендотеліальних клітин, міграція або утворення каналцевої мережі, а також на ферменти, залучені в біосинтез естрогену [68]. Лікування мелатоніном перед опроміненням викликало значно більше зниження експресії мРНК RAD51 і ДНК-протеїнкінази та сенсибілізувало клітини раку молочної залози людини до іонізуючого випромінювання, зменшуючи їх проліферацію, сприяючи зупинці клітинного циклу та знижуючи ефективність відновлення ДНК [88]. Подібний ефект зниження ефективності репарації ДНК і експресії RAD51 і BRCA1 спостерігали в експерименті поєднання мелатоніну з ІВ на лінії клітин колоректальної карциноми [87]. Мелатонін підвищував чутливість клітин колоректального раку до іонізуючого випромінювання та його онкостатичну дію було підтверджено на моделях пухлини ксенотрансплантата *in vivo* у мишей, які піддавалися γ -опроміненню.

Однією з найважливіших відмінностей між нормальними та пухлинними клітинами є різниця в метаболізмі. Основним джерелом виробництва АТФ у ракових клітинах для підтримки проліферації та виживання є гліколіз, тоді як активність мітохондріального окисного фосфорилування знижується, що називається ефектом Варбурга [103]. Підвищений коефіцієнт гліколізу до окисного фосфорилування в пухлинних клітинах пов'язаний із резистентністю пухлини до терапевтичних процедур, таких як ПТ. Деякі дослідження показали, що перехід від гліколізу до окисного фосфорилування може збільшити терапевтичний ефект лікування [104]. Так, було показано, що підвищене окислювальне фосфорилування посилює апоптоз у клітинах мантийно-клітинної лімфони [105] та меланоми [106]. Дослідження Escames G, et al. демонструють, що мелатонін якраз має властивість стимулювати окисне фосфорилування, зокрема у ракових клітинах голови та шиї, що призводить до підвищеного виробництва мітохондріальних АФК і зниження проліферації [107]. При лейоміосаркомі мелатонін теж пригнічував гліколіз, і цей факт був пов'язаний з пригніченням метастазування [93]. Інгібування мелатоніном ефекту Варбурга при саркомі Юінга також було пов'язане зі збільшенням цитотоксичності [94].

Дослідження проведені Zhu H, et al. на культурі клітин раку шийки матки HeLa свідчать про важливість дозозалежних ефектів застосування мелатоніну при ПТ [91]. Дослідники виявили, що 1 мМ концентрація мелатоніну запобігає загибелі клітин, спричиненій ІВ (4,0 Гр), завдяки його підвищеній антиоксидантній здатності. При цьому низька концентрація мелатоніну (10 мкМ) ефективно посилювала загибель клітин через апоптоз шляхом активації c-Jun-NH2-термінальної кінрази (JNK). Однак інші дослідники у своєму огляді [108] зібрали дані, що мелатонін виявляє протипухлинну дію шляхом індукування апоптозу у мілімолярній концентрації. При цьому автори зазначають, що слід враховувати факт численних відмінностей у метаболізмі ракових і нормальних клітин, а також можливу різницю в обміні речовин між різними видами раку. Тому вкрай важливим є вивчення дозозалежних ефектів застосування мелатоніну при ПТ з метою використання для підвищення ефективності ПТ шляхом посилення знищення ракових клітин і захисту нормальних тканин від радіаційного ураження.

Мелатонін і хіміотерапія. Одним із невід'ємних найпоширеніших методів у більшості випадків лікування раку залишається хіміотерапія. Основними проблемами хіміотерапії є несприятливі побічні ефекти для багатьох органів і систем, а також зростання резистентності до ліків. Повідомлялося про багато переваг мелатоніну, який застосовувався як допоміжний засіб при хіміотерапії, включаю-

чи підвищення ефективності препарату [109–111] і пом'якшення побічних ефектів [112]. Повідомлялося, що мелатонін підвищує чутливість ракових клітин до хіміотерапії шляхом сприяння апоптозу [7, 113] і аутофагії в ракових клітинах [114]. Так Tran Q, et al. показали, що апоптоз у клітинах раку молочної залози людини, викликаний мелатоніном і доксорубіцином, посилювався через залежне від аутофагії зниження транскрипції AMPK α 1 [115]. Посилення антипроліферативного ефекту доксорубіцину мелатоніном у культурі клітин раку молочної залози MCF-7 спостерігалось іншими дослідниками [116]. Комбінована дія мелатоніну і доксорубіцину проявляє сильніший ефект і на клітинах колоректального раку Caco-2 [117]. Дослідження на моделі миші з ксенотрансплантатом виявило, що мелатонін і 5-фторурацил (5-FU) виявляють синергічний протипухлинний ефект шляхом інгібування сигнальних шляхів AKT і iNOS [118]. Результати, отримані Нео J, et al. показали, що у мишей з ксенотрансплантатами меланоми мелатонін суттєво та синергетично посилював опосередковане вемурафенібом інгібування ангіогенних параметрів і ослаблення стовбурової структури у клітинах меланоми [119]. Мелатонін потенціює індукований цисплатиною апоптоз, пов'язаний з розщепленням каспази-3 і полі-АДФ-рибозополімерази (PARP), а також експресією Bcl-2 і пригнічує поглинання глюкози та вироблення АТФ шляхом зниження регуляції транспортера глюкози 3 (GLUT3) у клітинах гепатоцелюлярної карциноми [120]. Також препарат значно індукував цитотоксичні ефекти у клітинах раку шийки матки HeLa викликані різними хіміотерапевтичними агентами, включаючи цисплатин, 5-FU та доксорубіцин. Він посилював активацію каспази-3, особливо в клітинах, що зазнавали дії цисплатину і 5-FU [121]. Подібним чином комбіноване лікування мелатоніном і цисплатиною істотно індукувало генерацію АФК і мітохондріальний апоптоз та помітно збільшувало фрагментацію ДНК порівняно з лікуванням лише цисплатиною [122, 123]. У клітинах раку яєчників людини SK-OV-3 мелатонін посилював індукований цисплатиною апоптоз через інактивацію каскаду ERK/p90RSK/HSP27, пригнічував TLR4-опосередковану запальну відповідь через MyD88- і TRIF-залежні сигнальні шляхи та рівень експресії різних білків, включаючи NF- κ B p65, інгібітор NF- κ B альфа (I κ B α), I κ B кінразу альфа (IKK- α), фактор 6, пов'язаний з рецептором TNF (TRAF6), TRIF, регуляторний фактор інтерферону 3 (IRF3), інтерферон β (IFN- β), TNF- α та IL-6 [124]. У іншому дослідженні [125] комбінація мелатоніну з цисплатиною синергічно пригнічувала життєздатність клітин SK-OV-3 шляхом збільшення вмісту суб-G1 ДНК, TUNEL-позитивних клітин і рівнів каспази 3, а також пригнічувала фосфорилування

ERK і дефосфорилування 90-кДа рибосомальної S6 кінази (p90RSK) та білка теплового шоку 27 (HSP27).

Значна кількість спостережень комбінованої дії мелатоніну та хіміотерапевтичних засобів демонструє, що об'єктивна швидкість регресії пухлини була значно вищою саме за сумісної дії препаратів, порівняно із застосуванням лише хіміотерапії [126–137]. Для прикладу, комбіноване лікування хворих з метастатичним недрібноклітинним раком легень мелатоніном та цисплатином плюс етопозид або гемцитабін збільшує виживаність пацієнтів і швидкість регресії пухлини [126, 128].

У своїй роботі Allahverdi Khani M, et al. підкреслюють багатообіцяючу здатність мелатоніну протидіяти різним аспектам розвитку і прогресування раку, зазначають, що дослідження хіміопреventивного потенціалу екзогенного мелатоніну у клінічних умовах має важливе значення для повного використання терапевтичного потенціалу мелатоніну в протидії раку [138]. Автори наголошують про важливість розширення когорти та подовження періоду спостереження, встановлення зв'язку між спостережуваними ефектами, основними механізмами та значенням мелатоніну як терапевтичного онкостатичного засобу, що надасть можливість прокласти шлях для його стратегічної інтеграції в парадигми лікування раку.

Радіопротекторні властивості мелатоніну. Побічні ефекти, які виникають у результаті ПТ великою мірою пов'язані із запальними реакціями, особливо при високих дозах радіації. При цьому важливу роль у ранніх і пізніх реакціях клітин і тканин на радіацію відіграють імунні клітини, такі як макрофаги, Т-клітини та нейтрофіли, а також субклітинні органели (мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, клітинна мембрана та лізосоми) через продукцію АФК та АФА, вивільнення літичних ферментів лізосомами [139, 140].

Особливістю мелатоніну порівняно з іншими антиоксидантами та радіопротекторами, як зазначалось вище, є його здатність проникати в більшість органів та їх субклітинні органели [39, 141]. Впливаючи на різні імунні клітини та органели мелатонін зменшує функціональні порушення, спричинені ІВ. Будучи амфіфільним, він може захищати від пошкодження вільними радикалами по всій клітині і, дійсно, було показано, що мелатонін обмежує розпад мембранних ліпідів, білків у цитозолі та ДНК у ядрі [142]. Ці особливості дозволяють припустити, що мелатонін є хорошим кандидатом для захисту нормальної тканини від радіаційної токсичності. Крім того, показано, що екзогенно введений мелатонін концентрується у мітохондріях [143], тобто мелатонін є агентом, спрямованим на мітохондрії. З огляду на те, що мелатонін функціонує як антиоксидант, він особливо важливий для мітохондрій, оскільки

ці органели є основним місцем утворення вільних радикалів. Захист мітохондріальних мембран, відновлення дихального ланцюга мітохондрій і потенціалу мембрани є унікальними властивостями мелатоніну, які не спостерігалися з іншими антиоксидантами [141].

Отримані дані свідчать про те, що мелатонін може впливати на імунні клітини через його ядерні та мембранні рецептори, які знаходяться і на макрофагах, В-клітинах і Т-клітинах [144, 145]. Через ці рецептори мелатонін може модулювати проліферацію та секрецію цитокінів і, таким чином, імунну відповідь на радіацію [146]. Лікування мелатоніном зменшує пошкодження ДНК і послаблює вплив радіації на кількість лімфоцитів периферичного та кісткового мозку [147]. Мелатонін також підвищує здатність до відновлення ДНК, щоб знизити загибель клітин [148]. Зменшення пошкодження ДНК і загибелі клітин, особливо в радіочутливих клітинах, якими є лімфоцити, робить мелатонін радіопротектором та імуномодулятором для управління імунною реакцією на дію радіації. Крім того, мелатонін стимулює вироблення IL-2, IL-12, IL-10 та IFN- γ та індукує посилення відповіді моноцитів на гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), IL-3, IL-4 та IL-6, з підвищенням активності NK і продукції макрофагів, нейтрофілів, гранулоцитів та еритроцитів [147]. Мелатонін діє як протизапальна молекула та зменшує експресію TNF- α , IL-1 β або IFN- γ , цитокінів Th1, які беруть участь у запаленні, і, навпаки, стимулює протизапальну Th2 імунну відповідь [149, 150]. Показано, що при раку легень застосування мелатоніну перед опроміненням зменшує підвищення TNF- α , IL-6 і TGF- β , викликане іонізуючою радіацією, а також підвищення активності СОД і каталази, рівнів GSH та зменшення окислювального пошкодження легеневої тканини [151]. При багатьох видах раку підвищення цитокінів після опромінення опосередковується через NF- κ B [152]. Як було показано Jang S, et al., мелатонін знижує його експресію [151]. У щурів, легень яких опромінені гамма-променями ^{60}Co в дозі 15 Гр, введення мелатоніну перед опроміненням послаблювало інфільтрацію запальних клітин (макрофагів та лімфоцитів) та експресію прооксидантних генів *Duox1* і *Duox2*, і, таким чином, запобігало розвитку фіброзу та запалення [153]. За допомогою інгібування Toll-подібних рецепторів (TLR), факторів транскрипції, прооксидантних ферментів, а також профіброзних і прозапальних цитокінів мелатонін послаблює окисно-відновну активність і знімає пізні ефекти ІВ [154, 155]. Отже, мелатонін через ці шляхи націлений на зменшення як гострих, так і хронічних наслідків, спричинених запаленням після ПТ. Дослідження засвідчують, що введення мелатоніну може запобігти або полегшити хро-

нічне запалення та окисне пошкодження, фіброз, некроз, тромбоз, пошкодження судин і збільшення кількості імунних клітин у різних тканинах, таких як серце, легені, привушні та підщелепні залози, нирки, спинний мозок, кришталик, сечостатева система та інші [54, 156–161].

Аналіз наукових публікацій засвідчує, що мелатонін, який вводиться разом з ПТ, здатний підвищити її терапевтичний ефект і може захистити нормальні клітини від побічних ефектів цього лікування. Радіосенсибілізуючу дію мелатоніну і механізми, які пояснюють, як мелатонін посилює дію радіації у пухлині ми частково розглянули. Проте слід зауважати, що оскільки мелатонін характеризується високими антиоксидантними, а також, імуномодуючими властивостями, він цікавий саме з точки зору використання його в якості радіопротектора. Такий його ефект було продемонстровано в дослідженнях на тваринах для різних органів, таких як легені, товста кишка, клубова кишка [162], шкіра [163], печінка [162, 164–166], кришталик [160, 167], селезінка [168, 169], мозок [170] та спинний мозок [159].

На додаток до антиоксидантних властивостей мелатоніну, численні дані вказують на антиапоптозну його функцію в нормальних клітинах. В ряді досліджень на тваринах зареєстровано захисний ефект мелатоніну від індукованого ІВ апоптозу шляхом зниження активності каспази-3 [169], відносного зниження експресії p53 МРНК і білка [171], підвищення регуляції bcl-2, а також зменшення співвідношення bax/bcl-2 [172]. Окрім цього, зафіксовано інгібування ЦОГ-2, що є одним із найважливіших факторів, залучених до запалення, викликаного радіацією, а також NF- κ B, iNOS і Sirt1, з іншої сторони активація TGF- β також пояснюється його антиапоптотичним ефектом [173]. У більш ранніх публікаціях повідомлялося про зниження індукованого радіацією апоптозу у нейронах шурів [174], клітинах сітківки [175] клітинах кісткового мозку [176], тимоцитах [177] та тонкій кишці мишей [178].

Jang S, et al. стверджують, що мелатонін як радіосенсибілізатор посилює радіаційно-індукований апоптоз у клітинах лейкемії Jurkat, тоді як він зменшує радіаційно-індукований апоптоз у нормальних спленоцитах мишей [171]. Вони виявили, що додавання мелатоніну до клітин спленоцитів мишей знижує індукцію апоптозу через збільшення Bcl-2 і зниження експресії p53 і Bax. Навпаки, коли клітини Jurkat leukemia обробляли мелатоніном перед опроміненням, індукція апоптозу та p53 посилювалася.

Крім того, мелатонін також може впливати на ферменти відновлення ДНК безпосередньо та/або опосередковано, стимулюючи внутрішньоклітинні сигнали для активації генів, відповідальних за ферменти, що беруть участь у репарації ДНК [179].

Показано, що мелатонін у поєднанні з аміфостином запобігає індукованому гамма-опроміненням пошкодженню ДНК у лімфоцитах периферичної крові людини *in vitro*. В іншому дослідженні одночасне застосування мелатоніну та вітаміну С, як радіопротекторних речовин, перед опроміненням зменшувало генотоксичність, спричинену рентгеновським опроміненням [180]. Відмічено значне зниження кількості мікроядер у лімфоцитах порівняно з контрольною групою. Максимальний синергічний захист і зниження частоти мікроядер (57%) спостерігався через 1 годину після спільного введення вітаміну С і мелатоніну добровольцям перед опроміненням зразків крові рентгеновським опроміненням у дозі 200 сГр. Eskandari A, et al. констатують, що мелатонін не тільки значною мірою захищає ДНК від мутагенного пошкодження, але також від індукції двониткових розривів (ДР) ДНК. Так, у лімфоцитах крові хворих, які проходили комп'ютерну томографію, реєстрували індукцію ДР ДНК. Однак, у групі, яка отримувала одноразову пероральну дозу 100 мг мелатоніну за 5–10 хв до та через 30 хв після неї, цих пошкоджень ДНК не відмічали [181]. Такий же результат отримали при застосуванні 100 мг мелатоніну перед опроміненням лімфоцитів у дозах 10 мГр і 100 мГр [182]. В іншому дослідженні при інкубації лімфоцитів крові людини в середовищі з додаванням радіоактивного йоду I^{131} протягом 2 годин у присутності мелатоніну кількість індукованих ДР ДНК зменшилася на 40% [183]. Мелатонін у концентрації 125 мг/кг за 30 хв до опромінення мишей у дозі 5 Гр знижував кількість копій мутантної мітохондріальної ДНК, яка збільшує окислювальний стрес, та рівень H_2O_2 , рівень МДА, сприяв відновленню рівня АТФ та вмісту глутатіону у селезінці та корі головного мозку [184]. Протекторний ефект мелатоніну продемонстровано не тільки відносно соматичних клітин, але й статевих. Введення мелатоніну (10 мг/кг маси тіла) мишам, за 1 год до опромінення у дозі 1,5 Гр значно зменшило помітне підвищення через 24 год частоти мікроядер у поліхромних еритроцитах, а також хромосомних аберацій у сперматогоніях і сперматоцитах [185].

Першопочаткові *in vitro* дослідження використання мелатоніну як цитопротекторного агента були проведені групою Vijayalaxmi [186, 187]. Показано, що передінкубація 20 хв лімфоцитів периферичної крові людини, підданих γ -опроміненню у дозі 1,5 Гр, з мелатоніном призводила до значного зниження хромосомних аберацій обмінного типу, ацентричних фрагментів та мікроядер. Позитивний цитозахисний ефект мелатоніну посприяв подальшому *in vivo/in vitro* дослідженню, де здорові люди-добровольці одноразово отримували 300 мг мелатоніну перорально [188]. Через 1 і 2 години після прийому препарату зібрану кров піддавали

γ-опроміненню в дозі 1,5 Гр і потім культивували протягом 48 і 72 год. У лімфоцитах реєстрували істотне зниження кількості хромосомних аберацій та мікроядер та зниження кількості одониткових розривів ДНК. Результати і дали підставу авторам стверджувати, що мелатонін, окрім прямої антиоксидантної дії здатний активувати ферменти, залучені до відновлення уражень ДНК.

Велика кількість експериментальних робіт на підтвердження радіопротекторної дії мелатоніну виконана на тваринах. Проведено ряд досліджень щодо впливу мелатоніну на виживаність тварин за дії ІВ. Так виживаність опроміненених мишей CD2-F1 в дозі 8,15 Гр на 30 день спостереження становила лише до 45–50%; попереднє введення мелатоніну у дозі 125 мг/кг маси тіла підвищило її до 60%, тоді як збільшення дози мелатоніну до 250 мг/кг маси тіла підвищило виживаність до 85% [189]. В іншому випадку тотальне опромінення мишей лінії Swiss ND4 в дозі 9,5 Гр призводило до загибелі усіх тварин впродовж 12 днів, тоді як при попередньому введенні мелатоніну (1,076 мМ/кг) 43% особин залишалися живими протягом 30 днів після опромінення [190].

Цикл робіт був спрямований на антиоксидантний захисний потенціал мелатоніну, що націлений на запобігання оксидативних пошкоджень. У літературі є низка публікацій, які показують, що радіопротекторний ефект мелатоніну, який спостерігався в експериментах на тваринах, пов'язаний зі зниженням у їхніх тканинах рівня МДА та підвищенням рівня GSH, що є основними маркерами окисного стресу та антиоксидантної системи, відповідно [161, 170, 191]. Дворазове опромінення самок щурів Wistar у дозі 360 сГр, з інтервалом 12 годин, викликало значне збільшення рівня МДА в яєчниках і плазмі через 6 годин після опромінення [192]. При цьому введення тваринам мелатоніну у дозі 100 мг/кг маси тіла значно знижувало рівень МДА. А дослідження, проведене на щурах Wistar:Han SPF, виявило, що мелатонін, який давали з питною водою (доза не уточнена) протягом 15 днів запобігав підвищенню печінкових ліпідів і рівня триацилгліцеролу в тимусі, спричинені безперервним опромінення в добовій дозі 96 мГр [193]. Також відмічено зниження рівня МДА і оксиду азоту та значне збільшення активності СОД та глутатіонпероксидази у тканині печінки опромінених щурів у дозі 6 Гр за попереднього введення мелатоніну (5 або 10 мг/кг) [164]. Подібно зафіксовано зниження рівня МДА у нирках мишей, опромінених в такій же дозі за попереднього введення мелатоніну 100 мг/кг [194]. El-Missiry M, et al. [165] показали, що введення мелатоніну щурам у дозі 10 мг/кг протягом 4 днів (щодня) перед гострим опроміненням (2 і 4 Гр) суттєво знижувало індуковане радіацією підвищення рівнів МДА та карбонілу білка у печінці

та значною мірою підтримувало вміст глутатіону, активності глутатіон-S-трансферази і каталази близькі до значень контрольної групи. Мелатонін (100 мг/кг мелатоніну за 30 хвилин до опромінення та 5 мг/кг один раз на добу вдень протягом 30 днів) покращує біохімічні (зниження вмісту МДА, підвищення СОД і КАТ), електрофізіологічні та морфологічні характеристики опромінених одноразовою дозою гамма-опромінення в 30 Гр тканин литкового м'яза щурів [195]. Результати досліджень захисних ефектів мелатоніну від гамма- або рентгенівського випромінювання на тваринах показали, що екзогенний мелатонін за його введення перед впливом ІВ зменшує окислювальний стрес і запалення у всіх досліджуваних тканинах. Крім того, відмічено захисний ефект від радіаційного ентериту та збільшення виживаності тварин. На експериментальній моделі мишей показано, що мелатонін, який вводили до (100 мг/кг) і після (50 мг/кг) опромінення в дозі 15 Гр, пригнічував викликаний радіацією мукозит порожнини рота шляхом інгібування апоптозу та пошкодження ДНК [196]. Результати отримані на моделі мишей C57BL/6 показали, що мелатонін як профілактичний засіб захищає чоловічу репродуктивну систему проти радіаційно-індукованого ураження [197].

Варто зазначити, що автори у багатьох дослідженнях стверджують, що наявний радіозахисний ефект мелатоніну проявляється за його присутності в організмі під час опромінення, тобто мелатонін слід вводити до початку дії ІВ.

Слід відмітити, що на даний час існує мало клінічних випробувань, які вивчають терапевтичну користь поєднання мелатоніну та променевої терапії у людей. Аналіз показує, що більшість досліджень спрямовані на ефективність стандартної протипухлинної терапії і в основному проводились групою Lissoni, а дослідження щодо захисної дії нормальних клітин з оточення пухлини обмежені.

Таким чином, мелатонін характеризується певними властивостями зниження радіаційної токсичності в нормальних тканинах з оточення пухлини і управління реакцією пухлин на променеву терапію. Мелатонін здатний безпосередньо нейтралізувати токсичні вільні радикали ефективніше порівняно з іншими класичними антиоксидантами, що пояснюється так званою каскадною реакцією, яка відбувається, коли він при взаємодії з АФК генерує похідні, які також є поглиначами вільних радикалів, іноді навіть більш агресивнішими, ніж сам мелатонін. Через регуляцію мітохондріальної функції та інгібування прооксидантних ферментів, що активуються після впливу ІВ, мелатонін пригнічує хронічний окислювальний стрес. Як протизапальний засіб мелатонін знижує експресію деяких цитокінів, що беруть участь

у запаленні, викликаному радіацією. Однією із особливостей мелатоніну є стимулюючий вплив на репарацію ДНК у нормальних тканинах, що підвищує їх толерантність до токсичної дії ІВ і може зменшити ризик геномної нестабільності у пацієнтів, які проходять ПТ. За допомогою цих механізмів мелатонін здатний послаблювати побічні ефекти променевої та хіміотерапії. На відміну від класичних антиоксидантів, дослідження показали, що мелатонін проявляє протипухлинну дію при застосуванні разом із опроміненням, а також сенситизуючу при хіміотерапевтичному лікуванні. Поєднання мелатоніну з ПТ дає чудові результати як *in vitro*, так і *in vivo*. Радіосенсибілізація деяких типів ракових клітин мелатоніном пов'язана зі збільшенням АФК та посиленням ефекту ІВ, що вбиває клітини. Водночас, окрім збільшення виробництва АФК, у радіосенсибілізації, спричиненій мелатоніном, та підвищенні радіочутливості пухлинних клітин залучені такі механізми, як, модуляція білків, що беруть участь у біосинтезі естрогену; порушення репарації ДНК пухлинними клітинами; модуляція ангиогенезу; зняття запалення; індукція апоптозу; інгібування гліколізу; стимуляція диференціювання преадипоцитів і модуляції метаболізму. Мелатонін знижує здатність пухлинних клітин відновлювати пошкоджену ДНК і посилює пошкодження ДНК, спричинені опроміненням, шляхом модулювання білків, які втручаються як у гомологічну рекомбінацію, так і в негомологічне з'єднання кінців ДНК. Цікавим фактом у властивостях мелатоніну є його антиапоптотичний ефект у нормальних тканинах і проапоптотичний у ракових. Також варто звернути увагу на сенситизуючі властивості мелатоніну до ряду хіміопрепаратів. Усі результати вказують на те, що мелатонін є ефективною допоміжною молекулою хіміопроменевої терапії при лікуванні раку. Окрім цього, мелатонін має дуже низький рівень цитотоксичності, і навіть високі дози мелатоніну не викликають серйозних побічних ефектів як у тварин, так і у людей. Щоб визначити потенційну токсичність мелатоніну було випробувано широкий діапазон доз, від фізіологічних до фармакологічних концентрацій, на різних видах тварин. Дози мелатоніну, які були перевірені в дослідженнях *in vivo* були такими: 10–250 мг/кг у мишей, 100–200 мг/кг у шурів, або навіть 800 мг/кг у мишей, кроликів, котів, і собак. Результати цих та багатьох інших досліджень вказують, що наявність як гострої, так і хронічної токсичності мелатоніну надзвичайно низька. Пероральне застосування мелатоніну людьми-добровольцями в дозах 1–300 мг або 1 грам щодня протягом 30 днів не призводило до жодних помітних негативних наслідків. Побічні ефекти, такі як втома, сонливість, запаморочення, інколи головні болі, апатія спричинені введенням мелатоніну,

були мінімальними, отже, розвіювали будь-які занепокоєння щодо безпеки для людей. Є дані, що введення мелатоніну після променевої терапії покращувало якість життя пацієнтів, включаючи кращий сон і зниження тривоги.

Отже, проведений аналіз даних літератури дає підставу зробити висновок, що застосування мелатоніну може уможливити використання вищих доз опромінення під час ПТ та пом'якшити ускладнення лікування, зокрема знизити ризик виникнення ранніх та пізніх побічних ефектів ПТ для нормальних тканин з оточення пухлини і, отже, підвищити терапевтичну ефективність хіміопроменевої терапії та покращити якість життя хворих.

Однак, незважаючи на значну кількість досліджень, проведених на тваринах та клітинних моделях, щодо радіозахисних ефектів мелатоніну, клінічні випробування досить обмежені. Водночас дослідниками було виявлено, що механізми захисту від радіації залежать від типу тканини і відрізняються залежно від структури органів, а також функцій, типу захворювання на додаток до відповіді імунної системи. У зв'язку з цим є необхідність проведення широкомасштабних досліджень та клінічних випробувань з залученням значної кількості пацієнтів для розуміння ряду питань таких, як оптимальна доза мелатоніну та проміжок часу між введенням і опроміненням. І, що вкрай важливим є при ПТ, дослідження залежності “доза опромінення – радіозахисний ефект – концентрація” для повного з'ясування радіопротекторної дії мелатоніну у відповідності до типу захворювання та/або патології і ефективності його застосування для захисту нормальних тканин з оточення пухлини, особливо найбільш радіочутливих клітин організму — лімфоцитів крові, від радіаційного ураження і, таким чином, попередження побічних наслідків опромінення.

Робота виконана в рамках НДР “Дослідження впливу поєднаної променевої і хіміотерапії на генетичні та метаболічні зміни у лімфоцитах периферичної крові хворих на рак шийки матки” (№ держреєстрації 0121U113837).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ivankova VS, Stolyarova OYu, Baranovska LM, *et al.* Radiation therapy of the XXI century. Clinical oncology 2018; **8** (2 (30)): 111–5 <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp-content/uploads/2018/07/679.pdf>.
2. Alonso-González C, González-Abalde C, Menéndez-Menéndez J, *et al.* Melatonin modulation of radiation-induced molecular changes in MCF-7 human breast cancer cells. Biomedicine 2022; **10** (5): 1088. doi: 10.3390/biomedicine10051088.
3. Chung SI; Smart DK; Chung EJ; Citrin DE. Radioprotection as a Method to Enhance the Therapeutic Ratio of Radiotherapy. In book: In Increasing the Therapeutic Ratio of Radiotherapy. Tofilon PJ, Camphausen K (eds). Springer, 2017: 79–102. doi: 10.1007/978-3-319-40854-5_4.
4. Najafi M, Motevaseli E, Shirazi A, *et al.* Mechanisms of inflammatory responses to radiation and normal tissues

- toxicity: clinical implications. *Int J Radiat Biol* 2018; **94** (4): 335–56. doi: 10.1080/09553002.2018.1440092.
5. **González A, Alonso-González C, González-González A, et al.** Melatonin as an Adjuvant to Antiangiogenic Cancer Treatments. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (13): 3263. doi: 10.3390/cancers13133263.
6. **Chancellor JC, Scott GB, Sutton JP.** Space Radiation: The Number One Risk to Astronaut Health beyond Low Earth Orbit. *Life (Basel)* 2014; **4** (3): 491–510. doi: 10.3390/life4030491.
7. **Alonso-González C, González A, Menéndez-Menéndez J, et al.** Melatonin as a Radio-Sensitizer in Cancer. *Biomedicines* 2020; **8** (8): 247. doi: 10.3390/biomedicines8080247.
8. **Liu L, Liang Z, Ma S, et al.** Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review). *Mol Med Rep* 2023; **27** (3): 66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953.
9. **Zhao L, Bao C, Shang Y, et al.** The Determinant of DNA Repair Pathway Choices in Ionizing Radiation-Induced DNA Double-Strand Breaks. *Biomed Res Int* 2020; **2020**: 4834965. doi: 10.1155/2020/4834965.
10. **Liu J, Bi K, Yang R, et al.** Role of DNA damage and repair in radiation cancer therapy: a current update and a look to the future. *Int J Radiat Biol* 2020; **96** (11): 1329–38. doi: 10.1080/09553002.2020.1807641
11. **Huang RX, Zhou PK.** DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; **5** (1): 60. doi: 10.1038/s41392-020-0150-x.
12. **Vijayalaxmi, Reiter RJ, Tan DX, et al.** Melatonin as a radioprotective agent: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **59** (3): 639–53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.006.
13. **Zetner D, Andersen LP, Rosenberg J.** Melatonin as Protection Against Radiation Injury: A Systematic Review. *Drug Res (Stuttg)* 2016; **66** (6): 281–96. doi: 10.1055/s-0035-1569358.
14. **Zharinov GM, Bogomolov OA, Chepurnaya IV, et al.** Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. *Oncotarget* 2020; **11** (41): 3723–9. doi: 10.18632/oncotarget.27757.
15. **Gurunathan S, Qasim M, Kang MH, Kim JH.** Role and Therapeutic Potential of Melatonin in Various Type of Cancers. *Onco Targets Ther* 2021; **14**: 2019–52. doi: 10.2147/OTT.S298512.
16. **Moloudizargari M, Moradkhani F, Hekmatirad S, et al.** Therapeutic targets of cancer drugs: Modulation by melatonin. *Life Sci* 2021; **267**: 118934. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118934.
17. **Arendt J, Aulinas A.** Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In: *Endotext* [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., (eds). South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2022; **2000**. PMID: 31841296
18. **Claustrat B, Brun J, Chazot G.** The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; **9** (1): 11–24. doi: 10.1016/j.smrv.2004.08.001.
19. **Lu X, Yu S, Chen G, et al.** Insight into the roles of melatonin in bone tissue and bone-related diseases (Review). *Int J Mol Med* 2021; **47** (5): 82. doi: 10.3892/ijmm.2021.4915.
20. **Lu KH, Lin RC, Yang JS, et al.** Molecular and Cellular Mechanisms of Melatonin in Osteosarcoma. *Cells* 2019; **8** (12): 1618. doi: 10.3390/cells8121618.
21. **Ahmad SB, Ali A, Bilal M, et al.** Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol* 2023; **43** (6): 2437–58. doi: 10.1007/s10571-023-01324-w.
22. **Ackermann K, Stehle JH.** Melatonin synthesis in the human pineal gland: Advantages, implications, and difficulties. *Chronobiology International* 2006; **23** (1–2), 369–79. <https://doi.org/10.1080/07420520500464379>.
23. **Slominski RM, Reiter RJ, Schlambritz-Loutsevitch N, et al.** Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012; **351** (2): 152–66. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.004>.
24. **Pardridge WM, Mietus LJ.** Transport of albumin-bound melatonin through the blood-brain barrier. *J Neurochem.* 1980; **34** (6): 1761–3. doi: 10.1111/j.1471-4159.1980.tb11272.x.
25. **Jockers R, Delagrè P, Dubocovich ML, et al.** Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol* 2016; **173** (18): 2702–25. doi: 10.1111/bph.13536.
26. **Bolliet V, Ali MA, Lapointe FJ, Falcón J.** Rhythmic melatonin secretion in different teleost species: an *in vitro* study. *J Comp Physiol B* 1996; **165** (8): 677–83. doi: 10.1007/BF00301136.
27. **Ekmekcioglu C.** Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* 2006; **60** (3): 97–108. doi: 10.1016/j.biopha.2006.01.002.
28. **Carrillo-Vico A, García-Pergañeda A, Naji L, et al.** Expression of membrane and nuclear melatonin receptor mRNA and protein in the mouse immune system. *Cell Mol Life Sci* 2003; **60** (10): 2272–8. doi: 10.1007/s00018-003-3207-4.
29. **Hardeland R.** Aging, Melatonin, and the Pro- and Anti-Inflammatory Networks. *Int J Mol Sci* 2019; **20** (5): 1223. doi: 10.3390/ijms20051223.
30. **Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX.** Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2009; **44** (4): 175–200. doi: 10.1080/10409230903044914.
31. **Galano A, Tan DX, Reiter RJ.** On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res.* 2013; **54** (3): 245–57. doi: 10.1111/jpi.12010.
32. **Purushothaman A, Sheeja AA, Janardanan D.** Hydroxyl radical scavenging activity of melatonin and its related indolamines. *Free Radic Res* 2020; **54** (5): 373–83. doi: 10.1080/10715762.2020.1774575.
33. **Majsterek I, Gloc E, Blasiak J, Reiter RJ.** A comparison of the action of amifostine and melatonin on DNA-damaging effects and apoptosis induced by idarubicin in normal and cancer cells. *J Pineal Res* 2005; **38** (4): 254–63. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00197.x.
34. **Karbownik M, Reiter RJ.** Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; **225** (1): 9–22. doi: 10.1177/153537020022500102.
35. **Abbaszadeh A, Haddadi GH, Haddadi Z.** Melatonin Role in Ameliorating Radiation-induced Skin Damage: From Theory to Practice (A Review of Literature). *J Biomed Phys Eng* 2017; **7** (2): 127–36. PMID: 28580334
36. **Rodríguez C, Mayo JC, Sainz RM, et al.** Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; **36** (1): 1–9. doi: 10.1046/j.1600-079x.2003.00092.x.
37. **Karbownik M, Garcia JJ, Lewiński A, Reiter RJ.** Carcinogen-induced, free radical-mediated reduction in microsomal membrane fluidity: reversal by indole-3-propionic acid. *J Bioenerg Biomembr* 2001; **33** (1): 73–8. doi: 10.1023/a:1005628808688.
38. **Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, et al.** Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci* 2017; **74** (21): 3863–81. doi: 10.1007/s00018-017-2609-7.
39. **Venegas C, García JA, Escames G, et al.** Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res* 2012; **52** (2): 217–27. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x.
40. **García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, et al.** Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res* 2014; **56** (3): 225–37. doi: 10.1111/jpi.12128.
41. **Jou MJ, Jou SB, Chen HM, et al.** Critical role of mitochondrial reactive oxygen species formation in visible laser irradiation-induced apoptosis in rat brain astrocytes (RBA-1). *J Biomed Sci* 2002; **9** (6 Pt 1): 507–16. doi: 10.1159/000064723.
42. **Majidinia M, Sadeghpour A, Mehrzadi S, et al.** Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways. *J Pineal Res* 2017; **63** (1). doi: 10.1111/jpi.12416.

43. Benítez-King G, Ríos A, Martínez A, Antón-Tay F. *In vitro* inhibition of Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II activity by melatonin. *Biochim Biophys Acta* 1996; **1290** (2): 191–6. doi: 10.1016/0304-4165(96)00025-6.
44. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys* 2001; **34** (2): 237–56. doi: 10.1385/CBB:34:2:237.
45. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, *et al.* Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem* 2002; **2** (2): 181–97. doi: 10.2174/1568026023394443.
46. Kleszczynski K, Zillikens D, Fischer TW. Melatonin enhances mitochondrial ATP synthesis, reduces reactive oxygen species formation, and mediates translocation of the nuclear erythroid 2-related factor 2 resulting in activation of phase-2 antioxidant enzymes (γ -GCS, HO-1, NQO1) in ultraviolet radiation-treated normal human epidermal keratinocytes (NHEK). *J Pineal Res* 2016; **61** (2): 187–97. doi: 10.1111/jpi.12338.
47. Kireev RA, Tresguerres AC, Castillo C, *et al.* Effect of exogenous administration of melatonin and growth hormone on pro-antioxidant functions of the liver in aging male rats. *J Pineal Res* 2007; **42** (1): 64–70. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00385.x.
48. Najafi M, Fardid R, Takhshid MA, *et al.* Radiation-Induced Oxidative Stress at Out-of-Field Lung Tissues after Pelvis Irradiation in Rats. *Cell J* 2016; **18** (3): 340–5. doi: 10.22074/cellj.2016.4561.
49. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. *Molecules* 2018; **23** (3): 530. doi: 10.3390/molecules23030530.
50. Reiter RJ. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *News Physiol Sci* 2000; **15**: 246–50. doi: 10.1152/physiologyonline.2000.15.5.246.
51. Joseph TT, Schuch V, Hossack DJ, *et al.* Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory. *Front Immunol.* 2024; **15**: 1339304. doi: 10.3389/fimmu.2024.1339304.
52. Li Y, Li S, Zhou Y, *et al.* Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget* 2017; **8** (24): 39896–921. doi: 10.18632/oncotarget.16379.
53. 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; **53** (1): 77–90. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00973.x.
54. Subramanian P, Mirunalini S, Dakshayani KB, *et al.* Prevention by melatonin of hepatocarcinogenesis in rats injected with N-nitrosodiethylamine. *J Pineal Res* 2007; **43** (3): 305–12. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00478.x.
55. Gatti G, Lucini V, Dugnani S, *et al.* Antiproliferative and pro-apoptotic activity of melatonin analogues on melanoma and breast cancer cells. *Oncotarget* 2017; **8** (40): 68338–53. doi: 10.18632/oncotarget.20124.
56. Koşar PA, Nazıroğlu M, Övey İS, Çiğ B. Synergic Effects of Doxorubicin and Melatonin on Apoptosis and Mitochondrial Oxidative Stress in MCF-7 Breast Cancer Cells: Involvement of TRPV1 Channels. *J Membr Biol* 2016; **249** (1–2): 129–40. doi: 10.1007/s00232-015-9855-0.
57. Chu LW, John EM, Yang B, *et al.* Measuring serum melatonin in postmenopausal women: Implications for epidemiologic studies and breast cancer studies. *PLoS One.* 2018; **13** (4): e0195666. doi: 10.1371/journal.pone.0195666.
58. Khoory R, Stemme D. Plasma melatonin levels in patients suffering from colorectal carcinoma. *J Pineal Res* 1988; **5** (3): 251–8. doi: 10.1111/j.1600-079x.1988.tb00651.x.
59. Cuciolo MS, Carvalho Cesário R, Spaulonci Silveira H, *et al.* Melatonin Reverses the Warburg-Type Metabolism and Reduces Mitochondrial Membrane Potential of Ovarian Cancer Cells Independent of MT1 Receptor Activation. *Molecules* 2022; **27** (14): 4350. doi: 10.3390/molecules27144350.
60. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, *et al.* Melatonin in Cancer Treatment: Current Knowledge and Future Opportunities. *Molecules* 2021; **26** (9): 2506. doi: 10.3390/molecules26092506.
61. Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, *et al.* Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem* 2019; **462** (1–2): 133–155. doi: 10.1007/s11010-019-03617-5.
62. Wu J, Tan Z, Li H, *et al.* Melatonin reduces proliferation and promotes apoptosis of bladder cancer cells by suppressing O-GlcNAcylation of cyclin-dependent-like kinase 5. *J Pineal Res* 2021; **71** (3): e12765. doi: 10.1111/jpi.12765.
63. Woo SM, Seo SU, Min KJ, Kwon TK. Melatonin induces apoptotic cell death through Bim stabilization by Sp1-mediated OTUD1 upregulation. *J Pineal Res* 2022; **72** (1): e12781. doi: 10.1111/jpi.12781.
64. Putta CL, Eswar K, Rengan AK. Melatonin: Avenues in cancer therapy and its nanotechnological advancements. *MedComm — Biomaterials and Applications* 2023; **2** (3): e58. <https://doi.org/10.1002/mba2.58>.
65. Sánchez-Sánchez AM, Martín V, García-Santos G, *et al.* Intracellular redox state as determinant for melatonin anti-proliferative vs cytotoxic effects in cancer cells. *Free Radic Res* 2011; **45** (11–12): 1333–41. doi: 10.3109/10715762.2011.623700.
66. Cabrera J, Negrin G, Estévez F, *et al.* Melatonin decreases cell proliferation and induces melanogenesis in human melanoma SK-MEL-1 cells. *J Pineal Res* 2010; **49** (1): 45–54. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00765.x.
67. Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, *et al.* Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; **22** (3): R183–204. doi: 10.1530/ERC-15-0030.
68. González-González A, González A, Rueda N, *et al.* Melatonin Enhances the Usefulness of Ionizing Radiation: Involving the Regulation of Different Steps of the Angiogenic Process. *Front Physiol* 2019; **10**: 879. doi: 10.3389/fphys.2019.00879.
69. Cerezo AB, Hornedo-Ortega R, Álvarez-Fernández MA, *et al.* Inhibition of VEGF-Induced VEGFR-2 Activation and HUVEC Migration by Melatonin and Other Bioactive Indolic Compounds. *Nutrients* 2017; **9** (3): 249. doi: 10.3390/nu9030249.
70. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, *et al.* Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2001; **22** (1): 45–47. PMID: 11335879.
71. Zare H, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects. *J Ovarian Res* 2019; **12** (1): 26. doi: 10.1186/s13048-019-0502-8.
72. Liu D, Shi K, Fu M, Chen F. Melatonin indirectly decreases gastric cancer cell proliferation and invasion via effects on cancer-associated fibroblasts. *Life Sci* 2021; **277**: 119497. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119497.
73. Gu H, Shen Q, Mei D, *et al.* Melatonin inhibits TE-1 esophageal cancer cells metastasis by suppressing the NF- κ B signaling pathway and decreasing MMP-9. *Ann Clin Lab Sci* 2020; **50** (1): 65–72. PMID: 32161013.
74. Wang L, Su Y, Choi WS. Melatonin suppresses oral squamous cell carcinomas migration and invasion through blocking FGF19/FGFR 4 signaling pathway. *Int J Mol Sci* 2021; **22** (18): 9907. doi: 10.3390/ijms22189907.
75. Tian QX, Zhang ZH, Ye QL, *et al.* Melatonin inhibits migration and invasion in LPS-stimulated and -unstimulated prostate cancer cells through blocking multiple EMT-relative pathways. *J Inflamm Res* 2021; **14**: 2253–65. doi: 10.2147/JIR.S305450.
76. Oh BS, Im E, Lee HJ, *et al.* Inhibition of Tmprss4 mediated epithelial-mesenchymal transition is critically involved in antimetastatic effect of melatonin in colorectal cancers. *Phytother Res.* 2021; **35** (8): 4538–46. doi: 10.1002/ptr.7156.
77. Ren W, Liu G, Chen S, *et al.* Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *J Pineal Res* 2017; **62** (3). doi: 10.1111/jpi.12394.

78. **Minocha T, Das M, Rai V, et al.** Melatonin induces apoptosis and cell cycle arrest in cervical cancer cells via inhibition of NF- κ B pathway. *Inflammopharmacology*. 2022; **30** (4): 1411–29. doi: 10.1007/s10787-022-00964-6.
79. **Sainz RM, Mayo JC, Rodriguez C, et al.** Melatonin and cell death: differential actions on apoptosis in normal and cancer cells. *CMLS* 2003; **60** (7), 1407–26. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-2319-1>.
80. **Zhang HM, Zhang Y.** Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res* 2014; **57** (2): 131–46. doi: 10.1111/jpi.12162.
81. **Martín M, Macías M, León J, et al.** Melatonin increases the activity of the oxidative phosphorylation enzymes and the production of ATP in rat brain and liver mitochondria. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; **34** (4): 348–57. doi: 10.1016/s1357-2725(01)00138-8.
82. **Bizzarri M, Proietti S, Cucina A, Reiter RJ.** Molecular mechanisms of the pro-apoptotic actions of melatonin in cancer: a review. *Expert Opin Ther Targets* 2013; **17** (12): 1483–96. doi: 10.1517/14728222.2013.834890.
83. **Shih YH, Chiu KC, Wang TH, et al.** Effects of melatonin to arecoline-induced reactive oxygen species production and DNA damage in oral squamous cell carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2021; **120** (1 Pt 3): 668–78. doi: 10.1016/j.jfma.2020.07.037.
84. **Chok KC, Koh RY, Ng MG, et al.** Melatonin Induces Autophagy via Reactive Oxygen Species-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress Pathway in Colorectal Cancer Cells. *Molecules* 2021; **26** (16): 5038. doi: 10.3390/molecules26165038.
85. **Sang X, Li L, Rui C, et al.** Induction of EnR stress by Melatonin enhances the cytotoxic effect of Lapatinib in HER2-positive breast cancer. *Cancer Lett* 2021; **518**: 82–93. doi: 10.1016/j.canlet.2021.06.011.
86. **Alonso-González C, González A, Martínez-Campa C, et al.** Melatonin enhancement of the radiosensitivity of human breast cancer cells is associated with the modulation of proteins involved in estrogen biosynthesis. *Cancer Lett* 2016; **370** (1): 145–52. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.015.
87. **Wang Q, Sun Z, Du L, et al.** Melatonin Sensitizes Human Colorectal Cancer Cells to γ -ray Ionizing Radiation *In vitro* and *In vivo*. *Int J Mol Sci* 2018; **19** (12): 3974. doi: 10.3390/ijms19123974.
88. **Alonso-González C, González A, Martínez-Campa C, et al.** Melatonin sensitizes human breast cancer cells to ionizing radiation by downregulating proteins involved in double-strand DNA break repair. *J Pineal Res* 2015; **58** (2): 189–97. doi: 10.1111/jpi.12205.
89. **González-González A, García Nieto E, González A, et al.** Melatonin Modulation of Radiation and Chemotherapeutics-induced Changes on Differentiation of Breast Fibroblasts. *Int J Mol Sci* 2019; **20** (16): 3935. doi: 10.3390/ijms20163935.
90. **Beckta JM, Ahmad SF, Yang H, Valerie K.** Revisiting p53 for cancer-specific chemo- and radiotherapy: ten years after. *Cell Cycle* 2014; **13** (5): 710–3. doi: 10.4161/cc.28108.
91. **Zhu H, Chen Y, Bai LC, et al.** Different effects of melatonin on X-Rays-irradiated cancer cells in a dose-dependent manner. *Dose Response* 2019; **17** (3): 1559325819877271. doi: 10.1177/1559325819877271.
92. **Fernandez-Gil BI, Guerra-Librero A, Shen YQ, et al.** Melatonin enhances cisplatin and radiation cytotoxicity in head and neck squamous cell carcinoma by stimulating mitochondrial ROS generation, apoptosis, and autophagy. *Oxid Med Cell Longev* 2019; **2019**: 7187128. doi: 10.1155/2019/7187128.
93. **Mao L, Dauchy RT, Blask DE, et al.** Melatonin suppression of aerobic glycolysis (Warburg effect), survival signalling and metastasis in human leiomyosarcoma. *J Pineal Res* 2016; **60** (2): 167–77. doi: 10.1111/jpi.12298.
94. **Sanchez-Sanchez AM, Antolin I, Puente-Moncada N, et al.** Melatonin cytotoxicity is associated to Warburg effect inhibition in Ewing sarcoma cells. *PLoS One* 2015; **10** (8): e0135420. doi: 10.1371/journal.pone.0135420.
95. **Dauchy RT, Hoffman AE, Wren-Dail MA, et al.** Daytime blue light enhances the nighttime circadian melatonin inhibition of human prostate cancer growth. *Comp Med* 2015; **65** (6): 473–85. PMID: 26678364.
96. **Gatz SA, Wiesmüller L.** p53 in recombination and repair. *Cell Death Differ* 2006; **13** (6): 1003–16. doi: 10.1038/sj.cdd.4401903.
97. **Valerie K, Povirk LF.** Regulation and mechanisms of mammalian double-strand break repair. *Oncogene* 2003; **22** (37): 5792–812. doi: 10.1038/sj.onc.1206679.
98. **Ritter V, Krautter F, Klein D, et al.** Bcl-2/Bcl-xL inhibitor ABT-263 overcomes hypoxia-driven radioresistance and improves radiotherapy. *Cell Death Dis*. 2021 Jul 13; **12** (7): 694. doi: 10.1038/s41419-021-03971-7. Erratum in: *Cell Death Dis*. 2022 Apr 19; **13**(4):367. PMID: 34257274.
99. **Lafontaine J, Cardin GB, Malaquin N, et al.** Senolytic targeting of Bcl-2 anti-apoptotic family increases cell death in irradiated sarcoma cells. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (3): 386. doi: 10.3390/cancers13030386.
100. **Ji G, Zhou W, Li X, et al.** Melatonin inhibits proliferation and viability and promotes apoptosis in colorectal cancer cells via upregulation of the microRNA-34a/449a cluster. *Mol Med Rep* 2021; **23** (3): 187. doi: 10.3892/mmr.2021.11826.
101. **Akbarzadeh M, Nouri M, Banekohal MV, et al.** Effects of combination of melatonin and laser irradiation on ovarian cancer cells and endothelial lineage viability. *Lasers Med Sci* 2016; **31** (8): 1565–72. doi: 10.1007/s10103-016-2016-6.
102. **Zou ZW, Liu T, Li Y, et al.** Melatonin suppresses thyroid cancer growth and overcomes radioresistance via inhibition of p65 phosphorylation and induction of ROS. *Redox Biol* 2018; **16**: 226–36. doi: 10.1016/j.redox.2018.02.025.
103. **Zheng J.** Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review). *Oncol Lett* 2012; **4** (6): 1151–7. doi: 10.3892/ol.2012.928.
104. **Yu L, Chen X, Sun X, et al.** The glycolytic switch in tumors: how many players are involved? *J Cancer* 2017; **8** (17): 3430–40. <https://doi.org/10.7150/jca.21125>.
105. **Robinson GL, Dinsdale D, MacFarlane M, Cain K.** Switching from aerobic glycolysis to oxidative phosphorylation modulates *Oncogene* 2012; **31**: 4996. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.13>.
106. **Cao K, Li J, Chen J, et al.** micro-RNA-33a-5p increases radiosensitivity by inhibiting glycolysis in melanoma. *Oncotarget* 2017; **8** (48): 83660–72. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19014/>.
107. **Escames G, Guerra-Librero A, Shen Y, et al.** PO-090: Oncostatic effect of melatonin in head and neck cancer: role of mitochondrial function. *Radiother Oncol* 2017; **122**: 43–4. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(17\)30224-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(17)30224-4).
108. **Rodriguez C, Martín V, Herrera F, et al.** Mechanisms involved in the pro-apoptotic effect of melatonin in cancer cells. *Int J Mol Sci* 2013; **14** (4): 6597–613. doi: 10.3390/ijms14046597.
109. **Lee JH, Yoon YM, Han YS, et al.** Melatonin Promotes Apoptosis of Oxaliplatin-resistant Colorectal Cancer Cells Through Inhibition of Cellular Prion Protein. *Anticancer Res* 2018; **38** (4): 1993–2000. doi: 10.21873/anticancer.12437.
110. **Sakatani A, Sonohara F, Goel A.** Melatonin-mediated down-regulation of thymidylate synthase as a novel mechanism for overcoming 5-fluorouracil associated chemoresistance in colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2019; **40** (3): 422–31. doi: 10.1093/carcin/bgy186.
111. **Liu Z, Sang X, Wang M, et al.** Melatonin potentiates the cytotoxic effect of Neratinib in HER2+ breast cancer through promoting endocytosis and lysosomal degradation of HER2. *Oncogene* 2021; **40** (44): 6273–83. doi: 10.1038/s41388-021-02015-w.
112. **Najafi M, Salehi E, Farhood B, et al.** Adjuvant chemotherapy with melatonin for targeting human cancers: A review. *J Cell Physiol* 2019; **234** (3): 2356–72. doi: 10.1002/jcp.27259.

113. **Zhang M, Zhang M, Li R, et al.** Melatonin sensitizes esophageal cancer cells to 5-fluorouracil via promotion of apoptosis by regulating EZH2 expression. *Oncol Rep* 2021; **45** (4): 22. doi: 10.3892/or.2021.7973.
114. **Zhao Y, Wang C, Goel A.** A combined treatment with melatonin and andrographis promotes autophagy and anticancer activity in colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2022; **43** (3): 217–30. doi: 10.1093/carcin/bgac008.
115. **Tran QH, Hoang DH, Song M, et al.** Melatonin and doxorubicin synergistically enhance apoptosis via autophagy-dependent reduction of AMPK α 1 transcription in human breast cancer cells. *Exp Mol Med* 2021; **53** (9): 1413–22. doi: 10.1038/s12276-021-00675-y.
116. **Menéndez-Menéndez J, Hermida-Prado F, Granda-Díaz R, et al.** Deciphering the Molecular Basis of Melatonin Protective Effects on Breast Cells Treated with Doxorubicin: TWIST1 a Transcription Factor Involved in EMT and Metastasis, a Novel Target of Melatonin. *Cancers (Basel)* 2019; **11** (7): 1011. doi: 10.3390/cancers11071011.
117. **Jadid MFS, Aghaei E, Taheri E, et al.** Melatonin increases the anticancer potential of doxorubicin in Caco-2 colorectal cancer cells. *Environ Toxicol* 2021; **36** (6): 1061–9. doi: 10.1002/tox.23105.
118. **Gao Y, Xiao X, Zhang C, et al.** Melatonin synergizes the chemotherapeutic effect of 5-fluorouracil in colon cancer by suppressing PI3K/AKT and NF- κ B/iNOS signaling pathways. *J Pineal Res* 2017; **62** (2): e12380. doi: 10.1111/jpi.12380.
119. **Hao J, Fan W, Li Y, et al.** Melatonin synergizes BRAF-targeting agent vemurafenib in melanoma treatment by inhibiting iNOS/ hTERT signaling and cancer-stem cell traits. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; **38** (1): 48. doi: 10.1186/s13046-019-1036-z.
120. **Mi L, Kuang H.** Melatonin regulates cisplatin resistance and glucose metabolism through Hippo signaling in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Manag Res* 2020; **12**: 1863–74. doi: 10.2147/cmar.S230466170.
121. **Pariente R, Bejarano I, Espino J, et al.** Participation of MT3 melatonin receptors in the synergistic effect of melatonin on cytotoxic and apoptotic actions evoked by chemotherapeutics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; **80** (5): 985–98. doi: 10.1007/s00280-017-3441-3180.
122. **Pariente R, Pariente JA, Rodríguez AB, Espino J.** Melatonin sensitizes human cervical cancer HeLa cells to cisplatin-induced cytotoxicity and apoptosis: effects on oxidative stress and DNA fragmentation. *J Pineal Res* 2016; **60** (1): 55–64. doi: 10.1111/jpi.12288179.
123. **Chen L, Liu L, Li Y, Gao J.** Melatonin increases human cervical cancer HeLa cells apoptosis induced by cisplatin via inhibition of JNK/Parkin/mitophagy axis. *In vitro Cell Dev Biol Anim* 2018; **54** (1): 1–10. doi: 10.1007/s11626-017-0200-z183.
124. **Chuffa LG, Fioruci-Fontanelli BA, Mendes LO, et al.** Melatonin attenuates the TLR4-mediated inflammatory response through MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways in an *in vivo* model of ovarian cancer. *BMC Cancer* 2015; **15**: 34. doi: 10.1186/s12885-015-1032-4191.
125. **Kim J-H, Jeong S-J, Kim B, et al.** Melatonin synergistically enhances cisplatin-induced apoptosis via the dephosphorylation of ERK/p90 ribosomal S6 kinase/heat shock protein 27 in SK-OV-3 cells. *J Pineal Res* 2012; **52** (2): 244–52. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00935.x1.
126. **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; **35** (1): 12–5. doi: 10.1034/j.1600-079x.2003.00032.x33.
127. **Anisimov VN, Alimova IN, Baturin DA, et al.** The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer* 2003; **103** (3): 300–5. doi: 10.1002/ijc.10827.
128. **Lissoni P.** Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. *Pathol Biol* 2007; **55** (3–4): 201–4. doi: 10.1016/j.patbio.2006.12.02535.
129. **Song N, Kim AJ, Kim HJ, et al.** Melatonin suppresses doxorubicin-induced premature senescence of A549 lung cancer cells by ameliorating mitochondrial dysfunction. *J Pineal Res* 2012; **53** (4): 335–43. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01003.x37.
130. **Zhou Q, Gui S, Zhou Q, Wang Y.** Melatonin inhibits the migration of human lung adenocarcinoma A549 cell lines involving JNK/MAPK pathway. *PLoS One* 2014; **9** (7): e101132. doi: 10.1371/journal.pone.010113238.
131. **Plaimee P, Weerapreeyakul N, Barusux S, Johns NP.** Melatonin potentiates cisplatin-induced apoptosis and cell cycle arrest in human lung adenocarcinoma cells. *Cell Prolif* 2015; **48** (1): 67–77. doi: 10.1111/cpr.1215839.
132. **Chao CC, Chen PC, Chiou PC, et al.** Melatonin suppresses lung cancer metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition through targeting to Twist. *Clin Sci* 2019; **133** (5): 709–22. doi: 10.1042/cs2018094540.
133. **Jablonska K, Nowinska K, Piotrowska A, et al.** Prognostic impact of melatonin receptors MT1 and MT2 in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancers* 2019; **11** (7): 1001. doi: 10.3390/cancers1107100141.
134. **Ma Z, Liu D, Di S, et al.** Histone deacetylase 9 down-regulation decreases tumor growth and promotes apoptosis in non-small cell lung cancer after melatonin treatment. *J Pineal Res* 2019; **67** (2): e12587. doi: 10.1111/jpi.12587.
135. **Kahkesh MH, Salehi Z, Najafi M, et al.** The inhibitory effect of melatonin on the proliferation of irradiated A549 cell line. *J Cancer Res Ther* 2020; **16** (6): 1500–1505. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_682_19.
136. **Jung JH, Shin EA, Kim JH, et al.** NEDD9 inhibition by miR-25- 5p activation is critically involved in co-treatment of melatonin- and pterostilbene-induced apoptosis in colorectal cancer cells. *Cancers* 2019; **11** (11): 1684. doi: 10.3390/cancers11111684134.
137. **Hosseini F, Shانهbandi D, Soleimanpour J, et al.** Melatonin Increases the Sensitivity of Osteosarcoma Cells to Chemotherapy Drug Cisplatin. *Drug Res (Stuttg)* 2022; **72** (6): 312–8. doi: 10.1055/a-1830-8716.
138. **Allahverdi Khani M, Fardad S, Zandi Esfahani S, Motaghinejad M.** Melatonin in Cancer Research: Exploring Therapeutic Potential in Counteracting Cancer. *Canon Journal of Medicine* 2023; **4** (3), 91–6. doi: 10.30477/CJM.2023.430321.1070.
139. **Leach JK, Van Tuyle G, Lin PS, et al.** Ionizing radiation-induced, mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen. *Cancer Res* 2001; **61** (10): 3894–901. PMID: 11358802.
140. **Persson HL, Kurz T, Eaton JW, Brunk UT.** Radiation-induced cell death: importance of lysosomal destabilization. *Biochem J* 2005; **389** (Pt 3): 877–84. doi: 10.1042/BJ20050271.
141. **Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC, Tan DX.** Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. *Int J Mol Sci* 2013; **14** (4): 7231–72. doi: 10.3390/ijms14047231.
142. **Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Muñoz-Hoyos A.** Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; **60** (25): 2255–71. doi: 10.1016/s0024-3205(97)00030-1.
143. **Acuna-Castroviejo D, Noguiera-Navarro MT, Reiter RJ, Escames G.** Melatonin actions in the heart: more than a hormone. *Melaton Res* 2018; **1**: 21–6. doi: 10.32794/mr11250002.
144. **Pozo D, Delgado M, Fernandez-Santos JM, et al.** Expression of the Mella-melatonin receptor mRNA in T and B subsets of lymphocytes from rat thymus and spleen. *FASEB J* 1997; **11** (6): 466–73. doi: 10.1096/fasebj.11.6.9194527.
145. **García-Pergañeda A, Guerrero JM, Rafii-El-Idrissi M, et al.** Characterization of membrane melatonin receptor in mouse peritoneal macrophages: inhibition of adenylyl cyclase by a pertussis toxin-sensitive G protein. *J Neuroim-*

- munol 1999; **95** (1–2): 85–94. doi: 10.1016/s0165-5728(98)00268-9.
146. **García-Mauriño S, Pozo D, Calvo JR, Guerrero JM.** Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. *J Pineal Res* 2000; **29** (3): 129–37. doi: 10.1034/j.1600-079x.2000.290301.x.
 147. **Najafi M, Shirazi A, Motevaseli E, et al.** The melatonin immunomodulatory actions in radiotherapy. *Biophys Rev* 2017; **9** (2): 139–48. doi: 10.1007/s12551-017-0256-8.
 148. **Farhood B, Goradel NH, Mortezaee K, et al.** Melatonin as an adjuvant in radiotherapy for radioprotection and radiosensitization. *Clin Transl Oncol* 2019; **21** (3): 268–79. doi: 10.1007/s12094-018-1934-0.
 149. **Raghavendra V, Singh V, Kulkarni SK, Agrewala JN.** Melatonin enhances Th2 cell mediated immune responses: lack of sensitivity to reversal by naltrexone or benzodiazepine receptor antagonists. *Mol Cell Biochem* 2001; **221** (1–2): 57–62. doi: 10.1023/a:1010968611716.
 150. **Wu CC, Lu KC, Lin GJ, et al.** Melatonin enhances endogenous heme oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental murine membranous nephropathy. *J Pineal Res* 2012; **52** (4): 460–9. doi: 10.1111/j.1600-079-X.2011.00960.x.
 151. **Jang SS, Kim HG, Lee JS, et al.** Melatonin reduces X-ray radiation-induced lung injury in mice by modulating oxidative stress and cytokine expression. *Int J Radiat Biol* 2013; **89** (2): 97–105. doi: 10.3109/09553002.2013.734943.
 152. **Zhou D, Yu T, Chen G, et al.** Effects of NF-kappaB1 (p50) targeted gene disruption on ionizing radiation-induced NF-kappaB activation and TNFalpha, IL-1alpha, IL-1beta and IL-6 mRNA expression *in vivo*. *Int J Radiat Biol* 2001; **77** (7): 763–72. doi: 10.1080/09553000110050047.
 153. **Aliasgharzadeh A, Farhood B, Amini P, et al.** Melatonin Attenuates Upregulation of Duox1 and Duox2 and Protects against Lung Injury following Chest Irradiation in Rats. *Cell J* 2019; **21** (3): 236–42. doi: 10.22074/cellj.2019.6207.
 154. **Farhood B, Goradel NH, Mortezaee K, et al.** Melatonin and cancer: From the promotion of genomic stability to use in cancer treatment. *J Cell Physiol* 2019; **234** (5): 5613–27. doi: 10.1002/jcp.27391.
 155. **Talib WH.** Melatonin and Cancer Hallmarks. *Molecules*. 2018; **23** (3): 518. doi: 10.3390/molecules23030518.
 156. **Cakmak Karaer I, Simsek G, Yildiz A, et al.** Melatonin's protective effect on the salivary gland against ionized radiation damage in rats. *J Oral Pathol Med* 2016; **45** (6): 444–9. doi: 10.1111/jop.12386.
 157. **Canyilmaz E, Uslu GH, Bahat Z, et al.** Comparison of the effects of melatonin and genistein on radiation-induced nephrotoxicity: results of an experimental study. *Biomed Rep* 2016; **4** (1): 45–50. doi: 10.3892/br.2015.547.
 158. **Gürses I, Özeren M, Serin M, et al.** Histopathological evaluation of melatonin as a protective agent in heart injury induced by radiation in a rat model. *Pathol Res Pract* 2014; **210** (12): 863–71. doi: 10.1016/j.prp.2014.08.006.
 159. **Haddadi G, Shirazi A, Sepehrizadeh Z, et al.** Radioprotective effect of melatonin on the cervical spinal cord in irradiated rats. *Cell J* 2013; **14** (4): 246–53. PMID: 23577303.
 160. **Karslioglu I, Ertekin MV, Taysi S, et al.** Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *J Radiat Res* 2005; **46** (2): 277–82. doi: 10.1269/jrr.46.277.
 161. **Tahamtan R, Shabestani Monfared A, Tahamtani Y, et al.** Radioprotective effect of melatonin on radiation-induced lung injury and lipid peroxidation in rats *Cell J*. 2015; **17** (1): 111–20. doi: 10.22074/cellj.2015.517.
 162. **Sener G, Jahovic N, Tosun O, et al.** Melatonin ameliorates ionizing radiation-induced oxidative organ damage in rats. *Life Sci*. 2003; **74** (5): 563–72. doi: 10.1016/j.lfs.2003.05.011.
 163. **Shabeeb D, Najafi M, Musa AE, et al.** Biochemical and Histopathological Evaluation of the Radioprotective Effects of Melatonin Against Gamma Ray-Induced Skin Damage. *Curr Radiopharm* 2019; **12** (1): 72–81. doi: 10.2174/1874471012666181120163250.
 164. **Taysi S, Koc M, Büyükkuroğlu ME, et al.** Melatonin reduces lipid peroxidation and nitric oxide during irradiation-induced oxidative injury in the rat liver. *J Pineal Res* 2003; **34** (3): 173–7. doi: 10.1034/j.1600-079x.2003.00024.x.
 165. **El-Missiry MA, Fayed TA, El-Sawy MR, El-Sayed AA.** Ameliorative effect of melatonin against gamma-irradiation-induced oxidative stress and tissue injury. *Ecotoxicol Environ Saf* 2007; **66** (2): 278–86. doi: 10.1016/j.ecoenv.2006.03.008.
 166. **Shirazi A, Mihandoost E, Ghobadi G, et al.** Evaluation of radio-protective effect of melatonin on whole body irradiation induced liver tissue damage. *Cell J* 2013; **14** (4): 292–7. PMID: 23577309.
 167. **Shirazi A, Haddadi GH, Asadi-Amoli F, et al.** Radioprotective effect of melatonin in reducing oxidative stress in rat lenses. *Cell J* 2011; **13** (2): 79–82. PMID: 23508093.
 168. **Sharma S, Haldar C.** Melatonin prevents X-ray irradiation induced oxidative damage in peripheral blood and spleen of the seasonally breeding rodent, *Funambulus pennanti* during reproductively active phase. *Int J Radiat Biol* 2006; **82** (6): 411–9. doi: 10.1080/09553000600774105.
 169. **Sharma S, Haldar C, Chaube SK.** Effect of exogenous melatonin on X-ray induced cellular toxicity in lymphatic tissue of Indian tropical male squirrel, *Funambulus pennanti*. *Int J Radiat Biol* 2008; **84** (5): 363–74. doi: 10.1080/09553000802029894.
 170. **Erol FS, Topsakal C, Ozveren MF, et al.** Protective effects of melatonin and vitamin E in brain damage due to gamma radiation: an experimental study. *Neurosurg Rev* 2004; **27** (1): 65–9. doi: 10.1007/s10143-003-0291-8.
 171. **Jang SS, Kim WD, Park WY.** Melatonin exerts differential actions on X-ray radiation-induced apoptosis in normal mice splenocytes and Jurkat leukemia cells. *J Pineal Res* 2009; **47** (2): 147–55. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00694.x.
 172. **Mohseni M, Mihandoost E, Shirazi A, et al.** Melatonin may play a role in modulation of bax and bcl-2 expression levels to protect rat peripheral blood lymphocytes from gamma irradiation-induced apoptosis. *Mutat Res* 2012; **738–739**: 19–27. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2012.08.006.
 173. **Alonso-González C, Menéndez-Menéndez J, González-González A, et al.** Melatonin enhances the apoptotic effects and modulates the changes in gene expression induced by docetaxel in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Oncol* 2018; **52** (2): 560–70. doi: 10.3892/ijo.2017.4213.
 174. **Cagnoli CM, Atabay C, Kharlamova E, Manev H.** Melatonin protects neurons from singlet oxygen-induced apoptosis. *J Pineal Res* 1995; **18** (4): 222–6. doi: 10.1111/j.1600-079-x.1995.tb00163.x.
 175. **Siu AW, Reiter RJ, To CH.** Pineal indoleamines and vitamin E reduce nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *J Pineal Res* 1999; **27** (2): 122–8. doi: 10.1111/j.1600-079x.1999.tb00606.x.
 176. **Maestroni GJ, Covacci V, Conti A.** Hematopoietic rescue via T-cell-dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 1994; **54** (9): 2429–32.
 177. **Sainz RM, Mayo JC, Uría H, et al.** The pineal neurohormone melatonin prevents *in vivo* and *in vitro* apoptosis in thymocytes. *J Pineal Res* 1995; **19** (4): 178–88. doi: 10.1111/j.1600-079x.1995.tb00187.x.
 178. **Ruifrok AC, Weil MM, Thames HD, Mason KA.** Diurnal variations in the expression of radiation-induced apoptosis. *Radiat Res* 1998; **149** (4): 360–5. PMID: 9525500.
 179. **Kopjar N, Miocić S, Ramić S, et al.** Assessment of the radioprotective effects of amifostine and melatonin on human lymphocytes irradiated with gamma-rays *in vitro*. *Arh Hig Rada Toksikol* 2006; **57** (2): 155–63. PMID: 16832970.
 180. **Rostami A, Moosavi SA, Dianat Moghadam H, Bolookat ER.** Micronuclei Assessment of The Radioprotective Effects of Melatonin and Vitamin C in Human Lymphocytes. *Cell J* 2016; **18** (1): 46–51. doi: 10.22074/cellj.2016.3986.

181. Eskandari A, Mahmoudzadeh A, Shirazi A, *et al.* Melatonin a promising candidate for DNA double-stranded breaks reduction in patients undergoing abdomen-pelvis computed tomography examinations. *Anticancer Agents Med Chem* 2020; **20** (7): 859–64. doi: 10.2174/1871521409666200324101701.
182. Esmaely F, Mahmoudzadeh A, Cheki M, Shirazi A. The radioprotective effect of melatonin against radiation-induced DNA double-strand breaks in radiology. *J Cancer Res Ther* 2020; **16** (Supplement): S59–S63. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_370_18.
183. Jafarpour SM, Shekarchi B, Bagheri H, Farhood B. The radioprotective effects of melatonin and nanoselenium on dna double-strand breaks in peripheral lymphocytes caused by I-131. *Indian J Nucl Med* 2021; **36** (2): 134–139. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_179_20.
184. Abdullaev SA, Glukhov SI, Gaziev AI. Radioprotective and radiomitigative effects of melatonin in tissues with different proliferative activity. *Antioxidants (Basel)* 2021; **10** (12): 1885. doi: 10.3390/antiox10121885.
185. Badr FM, El Habit OH, Harraz MM. Radioprotective effect of melatonin assessed by measuring chromosomal damage in mitotic and meiotic cells. *Mutat Res* 1999; **444** (2): 367–72. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00103-5.
186. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Meltz ML. Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation-induced chromosome damage. *Mutat Res* 1995; **346** (1): 23–31. doi: 10.1016/0165-7992(95)90065-9.
187. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Sewerynek E, *et al.* Marked reduction of radiation-induced micronuclei in human blood lymphocytes pretreated with melatonin. *Radiat Res* 1995; **143** (1): 102–6. PMID: 7597136.
188. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Herman TS, Meltz ML. Melatonin and radioprotection from genetic damage: *in vivo/in vitro* studies with human volunteers. *Mutat Res* 1996; **371** (3–4): 221–8. doi: 10.1016/s0165-1218(96)90110-x.
189. Vijayalaxmi, Meltz ML, Reiter RJ, *et al.* Melatonin and protection from whole-body irradiation: survival studies in mice. *Mutat Res* 1999; **425** (1): 21–7. doi: 10.1016/s0027-5107(98)00246-2. PMID: 10082913.
190. Blickenstaff RT, Brandstadter SM, Reddy S, Witt R. Potential radioprotective agents. 1. Homologs of melatonin. *J Pharm Sci* 1994; **83** (2): 216–8. doi: 10.1002/jps.2600830220.
191. Shirazi AR, Fardid R, Mihandoost E. Protective effect of low dose melatonin on radiation-induced damage to rat liver. *J Biomed Phys Eng* 2012; **2**: 66–70.
192. Kaya H, Delibas N, Serteser M, *et al.* The effect of melatonin on lipid peroxidation during radiotherapy in female rats. *Strahlenther Onkol* 1999; **175** (6): 285–8. doi: 10.1007/BF02743581.
193. Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; **225** (1): 9–22. doi: 10.1177/153537020022500102.
194. Canyilmaz E, Uslu GH, Bahat Z, *et al.* Comparison of the effects of melatonin and genistein on radiation-induced nephrotoxicity: Results of an experimental study. *Biomed Rep* 2016; **4** (1): 45–50. doi: 10.3892/br.2015.547.
195. Shabeeb D, Keshavarz M, Shirazi A, *et al.* Evaluation of the radioprotective effects of melatonin against ionizing radiation-induced muscle tissue injury. *Curr Radiopharm* 2019; **12** (3): 247–55. doi: 10.2174/1874471012666190219120329.
196. Tokuyama-Toda R, Umeki H, Okubo M, *et al.* The preventive effect of melatonin on radiation-induced oral mucositis. *Cells* 2023; **12** (17): 2178. doi: 10.3390/cells12172178.
197. Khan S, Adhikari JS, Rizvi MA, *et al.* Radioprotective potential of melatonin against ⁶⁰Co γ-ray-induced testicular injury in male C57BL/6 mice. *J Biomed Sci* 2015; **22** (1): 61. doi: 10.1186/s12929-015-0156-9.

PROSPECTS OF THE USE OF MELATONIN IN RADIATION THERAPY

L.I. Makovetska, E.A. Domina

RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Radiation therapy (RT) plays a key role in the treatment of malignant tumor diseases in the majority of cancer patients. Unfortunately, despite the improvement of RT methods and tools (in particular, its conformal strategy) and modern methods of dosimetry, RT has a harmful effect not only on the tumor, but also on normal tissues surrounding the tumor. In some cases, this leads to the development of radiation reactions and complications, the treatment of which is a long, sometimes ineffective process. One of the strategies to prevent or reduce these complications is the use of natural radioprotectors, among which the pineal hormone melatonin deserves attention. It is a powerful antioxidant with immunoregulatory properties that can reduce toxicity caused by ionizing radiation (IR) in various organs. These effects are mediated by the modulatory effects of melatonin at different levels of

tissue response to IR. The most important are the effects on the DNA repair system, antioxidant enzymes, immune cells, cytokine secretion, transcription factors and protein kinases. The data highlighted in this review indicate that melatonin has great potential to prevent the side effects of RT and its inclusion as an adjuvant in RT would enable the use of higher radiation doses in treatment. In addition, due to the antitumor and radiosensitizing properties of melatonin, its use can increase tumor damage. Therefore, melatonin is a promising radioprotective agent of normal tissues surrounding the tumor with the effect of increasing the therapeutic efficiency/toxicity ratio of chemoradiation treatment of patients.

Keywords: melatonin, radiation therapy, ionizing radiation, radioprotector, radiosensitization

Адреса для листування:

Маковецька Л.І.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: tsigun@ukr.net

Одержано: 02.04.2024