

*М.М. Плисс*

## **Мелатонин в комплексном лечении больных колоректальным раком**

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

**Колоректальный рак (КРР) имеет тесную связь с изменением иммунного статуса на всех этапах течения заболевания. Основным методом лечения КРР остается хирургический. Оперативное вмешательство, как и любое патологическое воздействие на организм извне, ведет к супрессии как гуморального, так и клеточного иммунитета. Мелатонин может быть использован для стимуляции иммунной системы, выступая в роли защитного агента. В настоящее время мелатонин используется в онкологической практике достаточно скромно - как элемент комплексной послеоперационной терапии. В фармакологических концентрациях мелатонин действует как фактор дифференцировки, уменьшая инфильтративный и метастатический потенциал путем восстановления связей между сигнальными молекулами и ингибируя существующие межклеточные контакты, что может быть использовано в предоперационной терапии. Проводится обоснование возможности использования мелатонина в предоперационный период как прекодиционирующего фактора у больных КРР.**

**Ключевые слова:** мелатонин, колоректальный рак, хирургическое лечение, иммунитет

Колоректальный рак (КРР) в течение последних 40 лет остается на первом месте по частоте возникновения после опухолей легкого и молочной железы у женщин и опухолей легкого и простаты у мужчин. Риск возникновения КРР в течение жизни у человека в среднем составляет 5% [2]. Основным методом лечения КРР на сегодняшний день остается хирургический. Оперативное вмешательство, как и ряд других внешних воздействий, ведет к супрессии как гуморального, так и клеточного иммунитета [7,9].

Операция представляет для организма серьезную стрессогенную травму - происходит повреждение тканей и, в частности обладающей большим количеством рецепторов брюшины, вследствие чего развиваются циркуляторные расстройства в органах желудочно-кишечного тракта, повышается общий тонус симпатической нервной системы, что сопровождается выбросом в кровь значительного количества катехолами-

нов, происходит опустошение физиологических нейромедиаторных пулов [7].

Результатом этого является торможение моторной активности желудочно-кишечного тракта, что является одним из звеньев неспецифического защитного механизма, направленного на поддержание деятельности основных регуляторных систем при минимизации энергетических затрат [3].

КРР связан с изменением иммунного статуса организма, более того, меняется характер иммунного ответа организма на всех этапах этого заболевания [31]. У пациентов с КРР иммуносупрессия носит смешанный характер [14,32]. Не исключено, что именно опухолевая ткань оказывает непосредственное иммуносупрессивное действие - так, после выполнения радикального оперативного лечения обнаружено восстановление нормального уровня интерлейкинов и клеточного иммунного ответа [13,20]. Вторичный иммунодефицит возникает как результат нарушения нормального пищеварения и возрастания общей интоксикации вследствие опухолевой прогрессии [16,33].

Имуносупрессия возникает как на молекулярном, так и на клеточном уровнях, что неизбежно вызывает сдвиг от клеточного к вовлечению гуморального иммунитета, что и наблюдается при КРР [7,18,30,34].

Клеточный иммунитет связан с TH1 CD4+ Т-лимфоцитами, которые вырабатывают цитокины IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Гуморальный иммунитет связан с TH2 CD4+ Т-лимфоцитами, отвечающими за секрецию IL-4, IL-6, IL-10 [11]. По данным A.G. Dalglish и др. [11], малигнизация новообразований кишечника почти всегда связана с угнетением, в основном, клеточного иммунитета [11]. У пациентов с КРР отмечается снижение общего количества TH1 CD4+ клеток [30] и понижение уровня цитокинов IL-2, IFN-gamma, TNF-alfa, тогда как уровни TH2 CD4+ IL-4, IL-6, IL-10 остаются в пределах нормальных значений или даже слегка повышаются [18,21,31,34,41].

Несмотря на первоочередность оперативного лечения у пациентов с КРР, в 30-40 % случаев после морфологического исследования операционного материала обнаруживается поражение лимфатических узлов, что требует проведения

дополнительной химиолучевой терапии [35]. Химиолучевая терапия оказывает цитостатический эффект, что находит свое отражение и в общем иммуносупрессирующем действии [11]. Так, адьювантная химиолучевая терапия увеличивает выживаемость при распространенных стадиях [19,28,35], однако, 5-ти летняя выживаемость остается на уровне около 50% [2]. Поскольку ионизирующая радиация оказывает повреждающее действие на ткани организма, радиологи заинтересованы в поисках новых, нетоксичных, эффективных и доступных методов предотвращения травматизации здоровых тканей пациента. Во многих исследованиях было показано, что мелатонин снижает выраженность оксидативного повреждения, вызываемого ионизирующей радиацией [42]. А. Shirazi и соавт. показали, что мелатонин может использоваться как радиопротективный агент у пациентов со злокачественными новообразованиями в случае проведения радиотерапии с целью повышения соотношения эффективность/токсичность и корректного варианта реабилитации гемопоза [42].

Множество цитокинов и факторов роста совместно регулируют дифференцировку в ходе гемопоза. Мелатонин, в частности, может оказывать нормализующее действие на гемопоз — в случае его угнетения действием антинеопластических препаратов, через опиоидные цитокины Т-хелперов [25,34]. IL-10 относится к противовоспалительным цитокинам — он обладает ингибирующим ТН1 лимфоциты действием и участвует в защите опухолевых клеток от системы противоопухолевой защиты [6,27]. Повышение уровня IL-10 отмечено также при таких злокачественных заболеваниях как меланома, базально-клеточный рак и КРР [12,13,22,31,32,39]. При КРР клетки опухоли способны секретировать IL-10 как непосредственно сами, так и опосредованно - через действие на продукцию жирных кислот [17]. В послеоперационном периоде повышенные уровни IL-10 рассматриваются как неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о резистентности опухолевого процесса к лечению [14]. Стойкое повышение уровня IL-10 в послеоперационном периоде является предиктором высокого риска рецидива заболевания, тогда как быстрое снижение отмечается у пациентов, оперированных радикально [14,15]. Также известно, что в комбинации с IL-2 при иммунотерапии мелатонин уменьшает степень выраженности тромбоцитопении, гематологических осложнений химиотерапии и иммунотерапии [23].

Исследования Р. Lissoni и соавт. показали, что система гемопоза находится под нейроэндокринным контролем, мелатонин стимулирует тромбоцитоз, и, соответственно, эффективен при

терапии тромбоцитопении [23,24]. Количество лимфоцитов - один из наиболее важных параметров состояния иммунной системы и индикаторов прогноза у пациентов с прогрессирующим раком. IL-2 и IL-12 являются наиболее важными в обеспечении антинеопластической функции. Их действие модулируется нейроэндокринной системой, в частности шишковидной железой, путем регуляции секреции мелатонина [5]. В исследовании Р. Lissoni и др. группа из 1440 пациентов с прогрессирующим раком получала поддерживающую, симптоматическую терапию с применением и без мелатонина (см. [2]). Кахексия, тромбоцитопения, лимфоцитопения были значительно менее выражены у получавших дополнительно к базовой терапии мелатонин пациентов по сравнению с больными, получавшими только поддерживающую терапию. Отмечено, что у больных, получавших мелатонин, был больший процент лиц со стабилизацией заболевания и увеличилась общая продолжительность жизни.

К настоящему моменту назрела необходимость поиска эффективных методов коррекции иммунного статуса пациентов с КРР как при противоопухолевой терапии, так и непосредственно при предоперационной подготовке [2]. Есть основания полагать, что одним из перспективных препаратов в этом случае, может служить мелатонин [2]. В организме различают пинеальный мелатонин, который синтезируется в шишковидной железе и участвует главным образом в регуляции циркадных ритмов, и экстрапинеальный мелатонин (секретируется в органах ЖКТ, экскретируется внутрисветно в составе желчи) [1]. Последний регулирует моторику и играет защитную, антибактериальную, противовирусную и противоопухолевую роль. Мелатонин является антигипоксантом [26], а также мощным эндогенным антиоксидантом [5,38]. В ряде экспериментальных работ показано, что существует тесная связь между продукцией мелатонина (как пинеального, так и экстрапинеального) и уровнями активности иммунной системы [10].

Мелатонин обладает иммуностимулирующим эффектом, участвуя в активации Т-лимфоцитов, моноцитов, натуральных киллеров и даже гранулоцитов, активирующих клеточную цитотоксичность и индуцирующих антитело-зависимый ответ *in vivo* [5,10]. В экспериментальных моделях на животных, как и в ряде клинических исследований мелатонин способствовал выработке провоспалительных цитокинов и оксида азота. Отмечено, что влияние глюкокортикоидов на иммунную систему зависит от физиологических и фармакологических концентраций мелатонина. Показано [24], что мелатонин вовлечен в систему контроля за количеством лимфоцитов. Также

обнаружено, что мембранными рецепторами к мелатонину обладают Т лимфоциты [10,24]. Их активация вызывает секрецию цитокинов -таких как интерферон- $\gamma$  и интерлейкин-2, а также опиоидных цитокинов, что имеет важное значение и может использоваться в предоперационной подготовке пациентов с целью уменьшения болевого синдрома [36].

М. Shibata и др. [41] описано повышение секреции IL-1, IL-6 и IL-12 на фоне введения мелатонина. Эти клеточные медиаторы вовлечены в процесс противодействия иммуносупрессии. В экспериментальном исследовании G.J. Maestroni показано защитное действие мелатонина при вирусной и бактериальной нагрузке у мышей — под воздействием вирусного энцефалита, бактериальных агентов и септического шока [25].

Описано онкостатическое действие и непосредственное участие мелатонина в противоопухолевой защите организма [2,4,30,41]. Особенно выражен эффект мелатонина на гормонозависимые опухоли (рак молочной железы, яичников, простаты). В фармакологических концентрациях у больных с онкологическим процессом мелатонин действует как фактор дифференцировки, уменьшая инфильтративный и метастатический потенциал путем восстановления связей между сигнальными молекулами и ингибируя существующие межклеточные контакты (что может быть использовано в предоперационной терапии) [2,23,25,30,38].

Биохимические и молекулярные механизмы онкостатического действия мелатонина реализуются посредством действия на мелатониновые рецепторы на поверхности клетки и включают опосредованную кальмодулином регуляцию экспрессии и активации рецепторов эстрогенов, модуляцию структуры и функции цитоскелета, а также внутриклеточного оксидативного статуса [8,10,25,38].

Экспериментальные данные свидетельствуют об ингибирующем канцерогенез действии мелатонина. Так, у крыс, получавших канцерогенный агент (9,10-диметилбензантрацен - ДМБА), эпифизэктомия способствовала росту опухоли, тогда как введение экзогенного мелатонина угнетало её [4]. По данным В.Н. Анисимова и др. показано, что введение мелатонина ингибирует 1,2 диметилгидразин-индуцированный рост карциномы толстой кишки [4,5].

К сожалению, вопрос клинического применения мелатонина как элемента противоопухолевой терапии при КРР представлен достаточно скромно. Р. Lissoni и др. применяли в предоперационном периоде терапию IL-2 в сочетании с мелатонином (40 мг в течение 5 дней перед оперативным вмешательством) [23]. Однако, авторы оценивали только выраженность послеопераци-

онной лимфоцитопении, причем, эффект мелатонина расценивался как потенцирующее IL-2 воздействие. В литературе представлены результаты использования препарата при проведении постоперационной химиолучевой терапии [42]. Целью являлось уменьшение побочных негативных эффектов химиотерапии, учитывая выраженные антиоксидантные, иммуностимулирующие эффекты мелатонина. Отмечено улучшение качества жизни больных. В другом исследовании у 54 пациентов с метастазами опухолей легких и толстого кишечника внутримышечное ежедневное введение мелатонина (20-30 мг) улучшило качество жизни у 40% пациентов (см. [42]).

В собственных исследованиях [36,37] монотерапия мелатонином в предоперационный период проводилась в течение 7-ми дней по 3 мг в день. Оценивались уровни интерлейкинов (про- и противовоспалительных) до курса терапии, непосредственно перед оперативным вмешательством и на 1-й, 3-й, 7-й дни после оперативного вмешательства. В группе получавших препарат пациентов отмечены более низкие значения IL-10 в послеоперационном периоде, нормализация показателей IL-2, IL-6 и IL-10 происходила к 4-5 суткам. В контрольной группе — к 7-м суткам значения интерлейкинов оставались повышенными.

Показано ускоренное восстановление больных в послеоперационном периоде, укорочение сроков пареза кишечника, уменьшение количества послеоперационных осложнений [36,37].

Таким образом, использование мелатонина в предоперационный период как прекодиционирующего фактора у больных КРР имеет большие клинические перспективы, особенно, принимая во внимание его множественные адаптогенные эффекты от молекулярного до системного уровня.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.М. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта // Москва: Советский спорт - 2000. -183 с.
2. Ермаченков М.Н., Гуляев А.В., Анисимов В.Н. Мелатонин и рак толстой кишки: повышение эффективности стандартного лечения // Вестн. Сев.-зап. гос. мед. унив. им. И.И. Мечникова. - 2012. - Т. 4. - N 1. - С. 78-83.
3. Мазуркевич Г.С., Багненко С.Ф. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи // СПб: Политехника. - 2004. - С.36-38,117.
4. Манчева Т.А., Демидов Д.В., Плотникова Н.А.и др. Мелатонин и метформин угнетают канцерогенез кожи и перекисное окисление липидов, индуцируемые бенз(а)пиреном у самок мышей // Бюлл. эксперимент. Биол. и мед. - 2011. - N 3. - С. 339-342.
5. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcino-

- gen // *Biochim Biophys Acta*. -2006 -Vol. 1757(5-6). - P. 573-589.
6. Asselin-Paturel C., Megherat S., Vergnon I. et al. Differential effect of high doses versus low doses of interleukin-12 on the adoptive transfer of human specific cytotoxic T lymphocyte in autologous lung tumors engrafted into severe combined immunodeficiency disease-non obese diabetic mice: relation with interleukin-10 induction // *Cancer* 2001. - Vol. 91. - P. 113–122.
  7. Bartsch C.,H. Bartsch H., Blask D.E. et al. The Pineal Gland and Cancer: Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy // Berlin: Springer Science & Business Media - 2012. - 578 p.
  8. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy // *Curr Top Med Chem*. - 2002. - Vol. 2 (2). - P. 113-132.
  9. Btaiche I.F.,Chan L.N., Pliva M., Kraft M.D. Critical illness,gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients // *Nutr Clin Pract*. - 2010. - Vol. 25. - №1. - P. 32-39.
  10. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. // *Endocrine*. - 2005. - Vol. 27 (2). -P. 189-200.
  11. Dalgleish A.G., O'Byrne K.J. Chronic immune activation and inflammation in the pathogenesis of AIDS and cancer // *Adv Cancer Res*. - 2002. - Vol. 84. - P. 231–276.
  12. De Vita F, Orditura M., Galizia G. et al. Serum interleukin-10 is an independent prognostic factor in advanced solid tumors// *Oncol Rep*. - 2000. - Vol. 7. - P. 357–361.
  13. Galizia G, Lieto E, De Vita F. et al. Circulating levels of interleukin-10 and interleukin-6 in gastric and colon cancer patients before and after surgery: relationship with radicality and outcome // *J Interferon Cytokine Res*. - 2002. - Vol. 22. - P. 473–482.
  14. Galizia G.,Orditura M.,Romano C. et al. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery // *Clin Immunol*. - 2002. - Vol. 102. - P. 169-178.
  15. Giacomelli L., Gianni W., Belfiore C. et al. Persistence of epidermal growth factor receptor and interleukin 10 in blood of colorectal cancer patients after surgery identifies patients with high risk to relapse // *Clin Cancer Res*. - 2003. - Vol. 9. - P. 2678–2682.
  16. Grunfeld C. Leptin and the immunosuppression of malnutrition // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2002. - Vol. 87. - P. 3038–3039.
  17. Herbeuval J.P. ,Lelievre E., Lambert C., Dy M., Genin C. Recruitment of STAT3 for production of IL-10 by colon carcinoma cells induced by macrophage derived IL-6.-// *J Immunol* . - 2004. - Vol. 172. - P. 4630-4636.
  18. Heriot A.G., Marriott J.B., Cookson S. et al. Reduction in cytokine production in colorectal cancer patients: association with stage and reversal by resection // *Br J Cancer*. - 2000. - Vol. 82. - P. 1009–1012.
  19. Hobday T.J. An overview of approaches to adjuvant therapy for colorectal cancer in the United States // *Clin Colorectal Cancer*. - 2005. - N5 (Suppl. 1). - P. S11–18.
  20. Jessup J.M., Samara R., Battle P., Laguinge L.M. Carcinoembryonic antigen promotes tumor cell survival in liver through an IL-10-dependent pathway // *Clin Exp Metastasis*. - 2004. - Vol. 21. - P. 709–717.
  21. Kanazawa M, Yoshihara K, Abe H. et al. Effects of PSK on T and dendritic cells differentiation in gastric or colorectal cancer patients // *Anticancer Res*. - 2005. -Vol. 25. - P. 443-449.
  22. Kim J., Modlin R.L., Moy R.L. et al. IL-10production in cutaneous basal and squamous cells carcinomas.A mechanism for evading the lokal T-cells immune response // *J Immunol*. - 1995. - Vol. 155. - P. 2240-2247.
  23. Lissoni P., Brivio F., Brivio O. et al. Immune effects of preoperative immunotherapy with high-dose subcutaneous interleukin-2 versus neuroimmunotherapy with low-dose interleukin-2 plus the neurohormone melatonin in gastrointestinal tract tumor patients// *J Biol Regul Homeost Agents*. - 1995. - Vol. 9 (1). - P. 31-33.
  24. Lissoni P, Rovelli F, Brivio F, Fumagalli L., Brera G. A study of immunoendocrine strategies with pineal indoles and interleukin-2 to prevent radiotherapy-induced lymphocytopenia in cancer patients // *In Vivo*. - 2008. - Vol. 22 (3). - P. 397-400.
  25. Maestroni G.J. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer // *Adv Exp Med Biol*. - 1999. - Vol. 467. - P. 217-226.
  26. Mancheva T.A. Anisimov V.N. Melatonin and metformin inhibit skin cancerogenesis and lipid peroxidationinduced by benz(a)pyren in femail mice // *Bull Exp Biol Med* . - 2011. - Vol. 151 (3). - P. 363-365.
  27. Matsuda M, Salazar F, Petersson M. et al. Interleukin 10 pretreatment protects target cells from tumor- and allo-specific cytotoxic T cells and downregulates HLA class I expression// *J Exp Med*. - 1994. - Vol. 180. - P. 2371–2376.
  28. Meyerhardt J.A., Mayer R.J. Systemic therapy for colorectal cancer.// *N Engl J Med*. - 2005. - Vol. 352. - P. 476–487.
  29. McCarty M.F. Zinc and multi-mineral supplementation should mitigate the pathogenic impact of cadmium exposure // *Med Hypotheses*. - 2012. -Vol. 79 (5). -P. 642-648.
  30. Nakayama H., Kitayama J., Muto T., Nagawa H. Characterization of intracellular cytokine profile of CD4(+) T cells in peripheral blood and tumor-draining lymph nodes of patients with gastrointestinal cancer // *Jpn J Clin Oncol*. - 2000. - Vol. 30. - P. 301–305.
  31. O'Hara R.J., Greenman J., MacDonald A.W. et al. Advanced colorectal cancer is associated with impaired interleukin 12 and enhanced interleukin 10 production // *Clin Cancer Res*. - 1998. - Vol. 4. - P. 1943–1948.
  32. Ordemann J., Jacobi C.A., Braumann C. et al. Immunomodulatory changes in patients with colorectal cancer// *Int J Colorectal Dis*. - 2002. - Vol. 17. - P. 37–41.
  33. Pawelec G., Barnett Y., Forsey R. et al. T cells and aging, January 2002 update// *Front Biosci*. - 2002. - Vol. 7. - P. d 1056–1183.
  34. Pellegrini P., Berghella A.M., Del Beato T. et al. Disregulation in TH1 and TH2 subsets of CD4+ T cells in peripheral blood of colorectal cancer patients and involvement in cancer establishment and progression // *Cancer Immunol Immunother*. - 1996. - Vol. 42. - P. 1–8.
  35. Penland S.K., Goldberg R.M. Current strategies in previously untreated advanced colorectal cancer // *Oncology*. - 2004. - Vol. 18. - P. 715–722.
  36. Pliss M. First experience on preoperational treatment colon cancer patients by Melatonin// *World Congress for*

Advancement of Surgery. – 2013. - Tel Aviv Congress materials. -P. 23

37. Pliss M.M., Pliss M.G. Enhancing recovery period in patients with colon cancer by Melatonin preconditioning // ERAS(Enhancing recovery after surgery) Society congress. – 2014. - Congress materials. - Valencia, Spain. - 2014. – P. 45.
38. Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C. et al. Medical implications of melatonin: Receptor-mediated and receptor-independent actions // Adv Med Sci. - 2007. - Vol. 52. - P. 11-28.
39. Salazar-Onfray F., Charo J., Petersson M. et al. Down regulation of the expression and function of the transporter associated with antigen processing in murine tumor cell lines, expressing IL-10 // J Immunol. - 1997. – Vol. 159. - P. 3195-3202.
40. Santoro R, Marani M, Blandino G, Muti P, Strano S. Melatonin triggers p53 Ser phosphorylation and prevents DNA-damage accumulation // Oncogene. - 2012. -Vol. 31 (24). - P. 2931-2942.
41. Shibata M, Nezu T, Kanou H. et al. Decreased production of interleukin-12 and type 2 immune responses are marked in cachectic patients with colorectal and gastric cancer // J Clin Gastroenterol. - 2002. - Vol. 34. - P. 416–420.
42. Shirazi A, Ghobadi G, Ghazi-Khansari M. A radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector // J Radiat Res. - 2007. - Vol. 48 (4). - P. 263-272.
43. Siegel R., Ward E., Brawley O. et al. Cancer Statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer death // CA Cancer J Clin. - 2011. – Vol. 61. - P. 212.
44. Waterhouse J., Reilly T., Atkinson G., Edwards B. Jet Lag: Trends and coping strategies // Lancet. - 2007. – Vol. 369. - P. 1117-1129.

Поступила в редакцию 15.07.2015 г.

*M.M.Pliss*

### **Melatonin in complex treatment for colorectal cancer patients**

I.P.Pavlov First State Medical University  
St. Petersburg

Colorectal cancer is closely related to changes in the immune status at all stages of the disease. The main method of treatment for colorectal cancer is surgery. Surgical intervention as any pathological impact on the body from the outside is leading to suppression of both humoral and cellular immunity. Melatonin can be used to stimulate the immune system acting as a protective agent. Currently melatonin is used in oncology practice rather modest - as part of a complex postoperative therapy. Melatonin in pharmaceutical concentrations acts as differentiation factor reducing infiltrative and metastatic potential by restoring the links between signaling molecules and inhibiting existing cell-cell contacts, which can be used in the preoperative therapy.

Key words: melatonin, colorectal cancer, surgical treatment, immunity