



## მელატონინის რეცეპტორების განაწილების თავისებურებები ძუძუს კიბოსა და კიბოსწინარე დაზიანებების სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ტიპებში (ლიტერატურის კრიტიკული მიმოხილვა)

თამარ ყატაშვილი<sup>1</sup>; ირაკლი კობხრიძე<sup>2</sup>; გიორგი ბურკაძე<sup>3</sup>; შოთა კეპულაძე<sup>4</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ონკოლოგიის კათედრის ასოცირებული პროფესორი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის პროფესორი; <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის პათოლოგანატომი; მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი

### აბსტრაქტი

მელატონინი წარმოადგენს მრავალფუნქციურ ჰორმონს, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცირკადული რიტმების რეგულაციაში, ანტიოქსიდანტურ დაცვაში, იმუნური პასუხის მოდულაციაში და სიმსივნის საწინააღმდეგო მექანიზმებში. ბოლო წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მელატონინის რეცეპტორების (MT1 და MT2) როლს ძუძუს კიბოს ბიოლოგიაში, მათ შორის სიმსივნის პროგრესირებაში, ჰორმონულ რეგულაციასა და მკურნალობისადმი მგრძობიერებაში.

**აღნიშნული ლიტერატურის მიმოხილვის მიზანია** ლიტერატურული მონაცემების კრიტიკული ანალიზი მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის, ბიოლოგიური ფუნქციებისა და კლინიკური მნიშვნელობის შესახებ ძუძუს კიბოსა და კიბოსწინარე დაზიანებების სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ და მოლეკულურ ტიპებში.

**არსებული ლიტერატურული მონაცემები** მიუთითებს, რომ MT1 და MT2 რეცეპტორები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ უჯრედული ციკლის რეგულაციაზე, აპოპტოზის ინდუქციაზე, ანგიოგენეზისა და მეტასტაზირების პროცესებზე. მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია უფრო მაღალია ჰორმონრეცეპტორ-დადებით სიმსივნეებში, განსაკუთრებით ლუმინალურ ქვეტიპებში, ხოლო სამმაგად უარყოფით კარცინომებში ხშირად დაქვეითებულია. მელატონინის სიგნალიზაცია ასოცირებულია ესტროგენის რეცეპტორული აქტივობის შემცირებასთან, ოქსიდაციური სტრესის დათრგუნვასთან და სიმსივნის პროგრესირების შეზღუდვასთან. ასევე აღინიშნება მელატონინის

რეცეპტორების არსებობა ძუძუს სადინის ატიპიურ ჰიპერპლაზიასა და სადინრულ კარცინომა in situ-ში, რაც მათ პოტენციურ პროგნოზულ ბიომარკერებად წარმოაჩენს.

მელატონინის რეცეპტორები წარმოადგენენ პერსპექტიულ ბიოლოგიურ და კლინიკურ სამიზნეებს ძუძუს კიბოსა და კიბოსწინარე დაზიანებების კვლევაში. მათი ექსპრესიის შეფასებამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს დაავადების პროგნოზის გაუმჯობესებას, რისკის სტრატეგიკაციასა და ინდივიდუალურად მორგებული თერაპიული სტრატეგიების შემუშავებას.

**საკვანძო სიტყვები:** მელატონინი, MT1, MT2, ძუძუს კიბო, კიბოსწინარე დაზიანებები, სადინრის კარცინომა in situ, ატიპიური ჰიპერპლაზია, ესტროგენის რეცეპტორი, აპოპტოზი, ოქსიდაციური სტრესი.

მელატონინი არის ჰორმონი, რომელიც ძირითადად წარმოიქმნება ჰიპოფიზში და გადამწყვეტ როლს ასრულებს ცირკადული რიტმების რეგულირებასა და სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ პროცესებში.[1] ის სინთეზირდება სეროტონინისაგან ფერმენტული რეაქციების სერიის მეშვეობით, მათ შორის არილალკილამინის N-აცეტილტრანსფერაზას (AANAT) და ჰიდროქსინდოლ-O-მეთილტრანსფერაზას (HIOMT) მოქმედებით. მელატონინის გამომუშავება მჭიდროდ არის დაკავშირებული სინათლისა და სიბნელის ციკლთან, ის პიკურ დონეს ღამის განმავლობაში აღწევს. ძილის მარეგულირებელი ეფექტის გარდა, მელატონინი ავლენს ბიოლოგიური აქტივობის ფართო სპექტრს, მათ შორის ანტიოქსიდანტურ, ანთების საწინააღმდეგო და ონკოსტატიკურ თვისებებს, რაც ხელს უწყობს კიბოს პრევენციასა და მკურნალობას.[2] მელატონინის ანტიოქსიდანტური მოქმედება ხელს უწყობს თავისუფალი რადიკალებისა და ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების (ROS) განეიტრალებას, რომლებიც მონაწილეობენ დნმ-ის დაზიანებასა და კანცეროგენეზში. გარდა ამისა, მელატონინი აძლიერებს ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობას, როგორცაა სუპეროქსიდ დისმუტაზა (SOD) და გლუტათიონ პეროქსიდაზა (GPx), რაც უზრუნველყოფს არაპირდაპირ ანტიოქსიდანტურ ეფექტს.[3]

ნაჩვენებია, რომ მელატონინი არეგულირებს იმუნურ ფუნქციას, არეგულირებს უჯრედულ მეტაბოლიზმს და ახდენს ანტიპროლიფერაციულ ეფექტს, რაც მას კიბოს ბიოლოგიის უკეთ შესწავლისათვის ინტერესის მთავარ მოლეკულად აქცევს. მელატონინის ანთების საწინააღმდეგო თვისებები განპირობებულია მისი უნარით დათრგუნოს პრო-ანთებითი ციტოკინების გამომუშავება, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF- $\alpha$ ) და ინტერლეიკინ-6 (IL-6), ასევე მოახდინოს მისი დათრგუნვა. ბირთვული ფაქტორის კაპა B (NF- $\kappa$ B) სიგნალიზაციის საშუალებით. ეს

თვისებები განსაკუთრებით აქტუალურია კიბოს კონტექსტში, სადაც ანთება და ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სიმსივნის ინიცირებაში, პროგრესირებასა და მეტასტაზირების საფეხურზე.

მელატონინი ავლენს თავის ბიოლოგიურ ეფექტს ორი ძირითადი რეცეპტორის, MT1 და MT2 მეშვეობით, რომლებიც მიეკუთვნებიან G-პროტეინის დაწყვილებული რეცეპტორების (GPCR) ოჯახს. ეს რეცეპტორები ჩართულნი არიან სხვადასხვა უჯრედშიდა სასიგნალო გზებში, მათ შორის ციკლური ადენოზინმონოფოსფატის მოდულაციაში (cAMP), კალციუმის ჰომეოსტაზისა და ესტროგენის გზებთან ურთიერთქმედებაში. [3]

MT1 რეცეპტორი, კოდირებული MTNR1A გენით, უპირველეს ყოვლისა მონაწილეობს cAMP-ის წარმოქმნის ინჰიბირებაში, რითაც ამცირებს პროტეინ კინაზა A (PKA) აქტივობას და ცვლის უჯრედულ პასუხს. MT2 რეცეპტორი, კოდირებული MTNR1B გენით, ჩართულია ცირკადული რიტმების რეგულირებასა და უჯრედშიდა კალციუმის დონის მოდულაციაში. [4]

MT1 და MT2 რეცეპტორები ექსპრესირებულია სხვადასხვა პერიფერიულ ქსოვილებში, მათ შორის ძუძუს ქსოვილში, სადაც ისინი შუამავლობენ მელატონინის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტს. ამ რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს სასიგნალო მოვლენების ჩართვას, რომლებსაც შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ უჯრედების პროლიფერაციაზე, აპოპტოზისა და ანგიოგენეზზე, რაც გადამწყვეტია კიბოს განვითარებაში. MT1 და MT2 რეცეპტორებს ასევე შეუძლიათ ურთიერთქმედება ესტროგენის რეცეპტორის (ER) სასიგნალო გზასთან, რითაც მოდულირებენ ესტროგენის შუამავლობით უჯრედების პროლიფერაციას. ძუძუს კიბოს დროს მელატონინი ამცირებს ER $\alpha$  ტრანსკრიპციულ აქტივობას, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს მის ანტიპროლიფერაციულ ეფექტს ჰორმონის რეცეპტორებზე დადებითი ძუძუს კიბოს ქვეტიპებში. [4], [5]

MT1 რეცეპტორი უპირველეს ყოვლისა აფერხებს ციკლური ადენოზინმონოფოსფატის (cAMP) დაგროვებას ადენილატციკლაზას ინჰიბირებით, რითაც ამცირებს პროტეინ კინაზა A (PKA) აქტივობას. ეს დათრგუნვა იწვევს შეცვლილ უჯრედულ პასუხებს, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს უჯრედების ზრდაზე, დიფერენციაციაზე და აპოპტოზზე. MT1 რეცეპტორი ასევე თამაშობს როლს უჯრედული ციკლის პროგრესირების რეგულირებაში G1 ფაზიდან S ფაზაზე გადასვლის ინჰიბირებით, რითაც ამცირებს უჯრედების პროლიფერაციას. ძუძუს კიბოს კონტექსტში, MT1 რეცეპტორის უნარი მოახდინოს უჯრედული ციკლის პროგრესირება და ხელი შეუწყოს აპოპტოზს, ხდის მას მელატონინის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტების მნიშვნელოვან მედიატორად. [6]

MT2 რეცეპტორი მონაწილეობს ცირკადული რიტმების რეგულირებაში და კალციუმის სიგნალის მოდულაციაში. ნაჩვენებია, რომ ის არეგულირებს კალციუმის იონების შემოდინებას და გადინებას, რომლებიც გადამწყვეტია სხვადასხვა უჯრედული

ფუნქციისთვის, მათ შორის კუნთების შეკუმშვა, ნეიროტრანსმიტერების განთავისუფლება და უჯრედების პროლიფერაცია. ძუძუს კიბოს უჯრედებში MT2 რეცეპტორი მონაწილეობს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შემცირებაში და აპოპტოზის ინდუქციაში კალციუმის უჯრედშიდა დონის მოდულაციის გზით. MT2 რეცეპტორი ასევე თამაშობს როლს ორგანიზმის შიდა საათის შესანარჩუნებასა და ფიზიოლოგიური პროცესების გარე გარემოსთან სინქრონიზაციაში.[7]

MT1 და MT2 რეცეპტორების უჯრედული ლოკალიზაცია გადამწყვეტია მათი როლის გასაგებად მელატონინის ეფექტების შუამავლობაში. ორივე რეცეპტორი უპირველეს ყოვლისა ლოკალიზებულია პლაზმურ მემბრანაში, სადაც ისინი ურთიერთქმედებენ უჯრედგარე მელატონინთან, რათა დაიწყოს უჯრედშიდა სასიგნალო კასკადები. თუმცა, კვლევებმა ასევე აჩვენა მელატონინის რეცეპტორების არსებობა უჯრედშიდა განყოფილებებში, მათ შორის მიტოქონდრიაში და ბირთვში. მელატონინის რეცეპტორების მიტოქონდრიული ლოკალიზაცია მიუთითებს როლზე მიტოქონდრიის ფუნქციის რეგულირებაში, მათ შორის ოქსიდაციური სტრესის კონტროლის, მიტოქონდრიული მემბრანის პოტენციალისა და აპოპტოზის ჩათვლით. კიბოს უჯრედების მეტაბოლიზმსა და გადარჩენაში მიტოქონდრიის მნიშვნელობის გათვალისწინებით, ამ ორგანელებში მელატონინის რეცეპტორების არსებობამ შეიძლება მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინოს ძუძუს კიბოს ბიოლოგიაზე.[8], [9]

მელატონინის რეცეპტორების, განსაკუთრებით MT1-ის ბირთვული ლოკალიზაცია ასევე დაფიქსირდა უჯრედების გარკვეულ ტიპებში. ბირთვულ MT1 რეცეპტორებს შეუძლიათ უშუალოდ იმოქმედონ ტრანსკრიფციის ფაქტორებთან და გავლენა მოახდინონ გენის ექსპრესიაზე, რითაც მოდულირებენ უჯრედულ რეაქციას მელატონინზე. ბირთვულმა სასიგნალო გზამ შეიძლება ხელი შეუწყოს უჯრედების პროლიფერაციის, დიფერენციაციისა და აპოპტოზის რეგულირებას, რაც კიბოს განვითარებისა და პროგრესირების კრიტიკულ პროცესებს წარმოადგენს. მელატონინის რეცეპტორების არსებობა სხვადასხვა უჯრედულ ნაწილებში მელატონინის სიგნალიზაციის მექანიზმებს განსაკუთრებულ სირთულეს მატებს და ხაზს უსვამს შემდგომი კვლევის საჭიროებას.

მელატონინის რეცეპტორები ააქტიურებენ სხვადასხვა უჯრედშიდა სასიგნალო გზებს, რომლებიც შუამავლობენ ჰორმონების ბიოლოგიურ ეფექტს. პირველადი სასიგნალო გზა, რომელიც გააქტიურებულია MT1 და MT2 რეცეპტორებით, მოიცავს ადენილატ ციკლაზას ინჰიბირებას, რაც იწვევს cAMP-ის დონის შემცირებას. cAMP-ის შემცირებული დონე იწვევს PKA-ს აქტივაციის შემცირებას, რაც თავის მხრივ გავლენას ახდენს უჯრედების ზრდაში, დიფერენციაციასა და აპოპტოზში ჩართული სხვადასხვა სამიზნე ცილების ფოსფორილირებაზე. ეს cAMP-PKA გზა არის ერთ-ერთი მთავარი მექანიზმი, რომლითაც მელატონინი ახდენს თავის ანტიპროლიფერაციულ ეფექტს ძუძუს კიბოს უჯრედებში.[9]

cAMP-PKA გზის გარდა, მელატონინის რეცეპტორები ასევე ააქტიურებენ სხვა სასიგნალო გზებს, რომლებიც გარკვეულ როლს თამაშობენ კიბოს ბიოლოგიაში. ეს მოიცავს მიტოგენით გააქტიურებული პროტეინ კინაზას (MAPK) გზას, ფოსფოინოზიტიდ 3-კინაზას (PI3K)/Akt გზას და კალციუმ/კალმოდულინზე დამოკიდებული პროტეინ კინაზას (CaMK) გზას. MAPK გზა ჩართულია უჯრედების ზრდის, დიფერენციაციისა და აპოპტოზის რეგულირებაში და მელატონინის რეცეპტორების მიერ მისმა გააქტიურებამ შეიძლება გამოიწვიოს პრო-აპოპტოზური ან ანტი-აპოპტოზური ეფექტები, რაც დამოკიდებულია უჯრედულ კონტექსტზე. ძუძუს კიბოს უჯრედებში მელატონინი ააქტიურებს p38 MAPK გზას, რომელიც დაკავშირებულია აპოპტოზის ინდუქციასთან და უჯრედების პროლიფერაციის ინჰიბირებასთან.[10]

PI3K/Akt გზა არის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი სასიგნალო გზა, რომელიც გააქტიურებულია მელატონინის რეცეპტორებით. PI3K-ის გააქტიურება იწვევს ფოსფატიდილინოზიტოლ-3,4,5-ტრიფოსფატის (PIP3) გამომუშავებას, რომელიც თავის მხრივ ააქტიურებს Akt-ს, სერინს/თრეონინ კინაზას, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედების გადარჩენისა და ზრდის ხელშეწყობაში. ნაჩვენებია, რომ მელატონინი აფერხებს PI3K/Akt გზას ძუძუს კიბოს უჯრედებში, რაც იწვევს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შემცირებას და აპოპტოზის გაზრდას. ეს ინჰიბიტორული ეფექტი PI3K/Akt გზაზე განსაკუთრებით აქტუალურია ძუძუს კიბოს კონტექსტში, რადგან ამ გზის ჰიპერაქტივაცია ჩვეულებრივ ასოცირდება სიმსივნის ზრდასთან, აპოპტოზისადმი რეზისტენტობასთან და ცუდ პროგნოზთან.

კალციუმ/კალმოდულინზე დამოკიდებული პროტეინ კინაზას (CaMK) გზა ასევე გააქტიურებულია მელატონინის რეცეპტორებით, განსაკუთრებით MT2-ით, რომელიც არეგულირებს უჯრედშიდა კალციუმის დონეს. კალციუმი არის მნიშვნელოვანი მეორე მესენჯერი, რომელიც მონაწილეობს უჯრედულ პროცესების ფართო სპექტრში, მათ შორის უჯრედების პროლიფერაციაში, აპოპტოზისა და დიფერენციაციაში. უჯრედშიდა კალციუმის დონის მოდულირებით, მელატონინის რეცეპტორებს შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ ამ პროცესებზე და ხელი შეუწყონ მელატონინის კიბოს საწინააღმდეგო მოქმედებას. უჯრედშიდა კალციუმის დონის მატებამ შეიძლება გამოიწვიოს პრო-აპოპტოზური გზების გააქტიურება, როგორცაა ციტოქრომის c გამოყოფა მიტოქონდრიიდან და კასპაზების გააქტიურება, რომლებიც არის ფერმენტები, რომლებიც ცენტრალურ როლს ასრულებენ აპოპტოზის განხორციელებაში.[11]

ერთ-ერთი მთავარი მექანიზმი, რომლითაც მელატონინი ავლენს თავის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტს ძუძუს კიბოს დროს, არის მისი ურთიერთქმედება ესტროგენის რეცეპტორების (ER) სასიგნალო გზებთან. ნაჩვენებია, რომ მელატონინი აფერხებს ესტროგენის სიგნალიზაციას ER $\alpha$ -ის ექსპრესიის შემცირებით. ER $\alpha$  ექსპრესიის ეს შემცირება იწვევს ესტროგენის ტრანსკრიფციის შემცირებას და სიმსივნის ზრდის დათრგუნვას.

მელატონინს ასევე შეუძლია შეაფერხოს ესტრადიოლის, ესტროგენის ყველაზე ძლიერი ფორმა, ER $\alpha$ -სთან შეკავშირება, რითაც ხელს უშლის ესტროგენზე პასუხისმგებელი გენების გააქტიურებას. ეს კონკურენტული დათრგუნვა შუამავლობით ხდება MT1 რეცეპტორების გააქტიურებით, რომლებიც ცნობილია ურთიერთქმედებით ER $\alpha$ -სთან და ამცირებს მის ტრანსკრიპციულ აქტივობას. ესტროგენის სიგნალის დათრგუნვით, მელატონინს შეუძლია ეფექტურად შეამციროს ER-დადებითი ძუძუს კიბოს უჯრედების პროლიფერაცია და გააძლიეროს ანტიესტროგენული თერაპიის ეფექტურობა, როგორცაა ტამოქსიფენი. მელატონინის უნარი, მოახდინოს ესტროგენის რეცეპტორების გზების მოდულირება, ხაზს უსვამს მის პოტენციალს, როგორც დამხმარე თერაპიას ჰორმონ-რეცეპტორზე დადებითი ძუძუს კიბოს შემთხვევებში.

მელატონინის რეცეპტორები თამაშობენ გადამწყვეტ როლს უჯრედული ციკლის რეგულირებაში და აპოპტოზის ხელშეწყობაში, ორივე აუცილებელი ფაქტორია უჯრედების უკონტროლო ზრდისა და სიმსივნის განვითარების თავიდან ასაცილებლად. მელატონინის მიერ MT1 და MT2 რეცეპტორების გააქტიურება იწვევს უჯრედული ციკლის პროგრესირების დათრგუნვას G1/S გადასვლაზე, რაც წარმოადგენს საკვანძო პუნქტს უჯრედების პროლიფერაციის რეგულირებაში. ეს დათრგუნვა შუამავლობით ხდება ციკლინის D1-ის, პროტეინის დაქვეითებით, რომელიც საჭიროა უჯრედული ციკლის G1 ფაზიდან S ფაზაზე გადასასვლელად. ციკლინის D1 დონის შემცირებით, მელატონინს შეუძლია ეფექტურად შეაჩეროს ძუძუს კიბოს უჯრედების პროლიფერაცია და თავიდან აიცილოს სიმსივნის ზრდა.

უჯრედულ ციკლზე მისი ზემოქმედების გარდა, მელატონინი ასევე ხელს უწყობს აპოპტოზს როგორც შინაგანი, ასევე გარეგანი აპოპტოზური გზების გააქტიურების გზით. შინაგანი გზა, რომელიც ასევე ცნობილია როგორც მიტოქონდრიული გზა, გააქტიურებულია პრო-აპოპტოზური ფაქტორების, როგორცაა ციტოქრომი c, მიტოქონდრიიდან განთავისუფლებით. ნაჩვენებია, რომ მელატონინი აძლიერებს ციტოქრომი c-ის გამოყოფას პრო-აპოპტოზური ცილების ექსპრესიის გაზრდით, როგორცაა Bax, და ამცირებს ანტი-აპოპტოზური ცილების ექსპრესიას, როგორცაა Bcl-2. პრო- და ანტი-აპოპტოზური ცილების ბალანსის ეს ცვლილება იწვევს კასპაზების გააქტიურებას, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან აპოპტოზის აღსრულებაზე.[12]

გარეგანი აპოპტოზური გზა გააქტიურებულია სიკვდილის ლიგანდების, როგორცაა Fas ლიგანდის (FasL) შეკავშირებით უჯრედის ზედაპირზე არსებულ შესაბამის რეცეპტორებთან. ნაჩვენებია, რომ მელატონინი ზრდის FasL-ისა და მისი რეცეპტორის, Fas-ის ექსპრესიას ძუძუს კიბოს უჯრედებში, რითაც ხელს უწყობს გარეგანი აპოპტოზური გზის გააქტიურებას. მელატონინის რეცეპტორების მიერ როგორც შინაგანი, ასევე გარეგანი გზების ერთობლივი გააქტიურება იწვევს აპოპტოზის მნიშვნელოვან ზრდას და ძუძუს კიბოს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შემცირებას.[13]

მელატონინი არის ცნობილი ანტიოქსიდანტი, რომელიც ავლენს თავის ეფექტს როგორც უშუალოდ, თავისუფალი რადიკალების განადგურებით, ასევე არაპირდაპირი გზით, ენდოგენური ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის გაძლიერებით. მელატონინის რეცეპტორების, განსაკუთრებით MT1-ის გააქტიურება გადამწყვეტ როლს თამაშობს ამ ანტიოქსიდანტური ეფექტების შუამავლობაში. მელატონინის რეცეპტორებს შეუძლიათ დაარეგულირონ ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ექსპრესია, როგორცაა სუპეროქსიდის დისმუტაზა (SOD), გლუტათიონ პეროქსიდაზა (GPx) და კატალაზა, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) ნეიტრალიზაციაზე და უჯრედების დაცვაზე ჟანგვითი დაზიანებისგან.

ოქსიდაციური სტრესი, რომელიც ხასიათდება დისბალანსით ROS-ის გამომუშავებასა და ორგანიზმის დეტოქსიკაციის უნარს შორის, არის კიბოს განვითარებისა და პროგრესირების მთავარი ხელშემწყობი ფაქტორი. ROS დონის შემცირებით და ანტიოქსიდანტური დაცვის გაძლიერებით, მელატონინის რეცეპტორები ხელს უწყობენ ნორმალური უჯრედების დაცვას ჟანგვითი დაზიანებისგან და ხელს უშლიან კარცინოგენეზის დაწყებას. ძუძუს კიბოს უჯრედებში მელატონინის რეცეპტორების გააქტიურება ამცირებს ოქსიდაციურ სტრესს, თრგუნავს უჯრედების პროლიფერაციას და ხელს უწყობს აპოპტოზს, რითაც ხელს უწყობს მელატონინის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტს.[14], [15]

მელატონინის ანტიოქსიდანტური ეფექტი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ძუძუს კიბოს კონტექსტში, რადგან გაზრდილი ROS დონე ასოცირდება სიმსივნის ზრდასთან, მეტასტაზებთან და თერაპიისადმი რეზისტენტობასთან. ROS დონის მოდულირებით და ანტიოქსიდანტური თავდაცვის გაძლიერებით, მელატონინის რეცეპტორებმა შეიძლება ხელი შეუწყონ კიბოს ჩვეულებრივი მკურნალობის ეფექტურობის გაუმჯობესებას, როგორცაა ქიმიოთერაპია და რადიაციული თერაპია, რომლებიც ხშირად ეყრდნობიან ROS-ს წარმოქმნას კიბოს უჯრედების სიკვდილის გამოწვევის მიზნით. გარდა ამისა, მელატონინის ანტიოქსიდანტურმა ეფექტებმა შეიძლება ხელი შეუწყოს ამ მკურნალობის გვერდითი ეფექტების შემცირებას ნორმალური უჯრედების დაცვით ოქსიდაციური დაზიანებისგან.

ძუძუს კიბო არის უაღრესად ჰეტეროგენული დაავადება, რომელიც ხასიათდება სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ქვეტიპებით, თითოეული განსხვავებული ბიოლოგიური და კლინიკური ქცევით. ყველაზე გავრცელებული ჰისტოლოგიური ტიპია ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა (IDC), რომელიც შეადგენს ძუძუს კიბოს ყველა შემთხვევის დაახლოებით 70-80%-ს. ინვაზიური ლობულური კარცინომა (ILC) არის მეორე ყველაზე გავრცელებული ტიპი, რომელიც მოიცავს ძუძუს კიბოს შემთხვევების დაახლოებით 10-15%-ს. ILC გამოირჩევა ზრდის უნიკალური ნიმუშით, რომლის დროსაც კიბოს უჯრედები ვრცელდება ცალკეული, იზოლირებული უჯრედის სახით, ხშირად პალპაციური მასის წარმოქმნის გარეშე. ზრდის ამ ტიპს შეუძლია ILC უფრო რთულად

აღმოსაჩენი გახადოს ფიზიკური გამოკვლევისა და ვიზუალიზაციის ტექნიკით IDC-სთან შედარებით.

ძუძუს კიბოს სხვა ნაკლებად გავრცელებული ჰისტოლოგიური ქვეტიპები მოიცავს მუცინურ კარცინომას, ტუბულურ კარცინომას, მედულარული კარცინომას და მეტაპლაზიურ კარცინომას. მუცინური კარცინომა, რომელიც ასევე ცნობილია როგორც კოლოიდური კარცინომა, ხასიათდება უჯრედგარე მუცინის წარმოქმნით, რომელიც აკრავს სიმსივნურ უჯრედებს. ამ ქვეტიპს ზოგადად ხელსაყრელი პროგნოზი აქვს IDC-სთან შედარებით. ტუბულარული კარცინომა შედგება კარგად ჩამოყალიბებული მილაკოვანი სტრუქტურებისგან და როგორც წესი, ასოცირდება შესანიშნავ პროგნოზთან. მედულარული კარცინომა ხასიათდება მაღალი ხარისხის სიმსივნის ლიმფოციტური ინფილტრაციით, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს მის შედარებით უკეთეს შედეგს, მიუხედავად მისი აგრესიული ჰისტოლოგიური ნიშნებისა. მეტაპლაზიური კარცინომა იშვიათი და აგრესიული ქვეტიპია, რომელიც ავლენს შერეულ ეპითელურ და მეზენქიმურ დიფერენციაციას, რაც ხშირად უფრო ცუდი კლინიკური შედეგების საფუძველი ხდება.[16]

ჰისტოლოგიური კლასიფიკაციის გარდა, ძუძუს კიბო შეიძლება დაიყოს მოლეკულური მახასიათებლების მიხედვით, რაც უზრუნველყოფს სიმსივნის ბიოლოგიურ ქცევას და მის რეაქციას მკურნალობაზე. ძუძუს კიბოს მოლეკულური კლასიფიკაცია მოიცავს ოთხ ძირითად ქვეტიპს: ლუმინალური A, ლუმინალურ B, HER2-დადებითი და სამმაგად უარყოფითი ძუძუს კიბო (TNBC). ლუმინალური A და B ქვეტიპები ორივე ჰორმონიულ რეცეპტორზე დადებითია, აქსპრესირებს ესტროგენის რეცეპტორს (ER) და/ან პროგესტერონის რეცეპტორს (PR), მაგრამ განსხვავდება მათი პროლიფერაციული აქტივობით და კლინიკური შედეგებით. ლუმინალური A სიმსივნეები დაბალი ხარისხისაა, აქვთ დაბალი პროლიფერაციის მაჩვენებელი და ასოცირებულია ხელსაყრელ პროგნოზთან. მეორეს მხრივ, ლუმინალური B სიმსივნეები ავლენენ პროლიფერაციის უფრო მაღალ მაჩვენებელს, შეიძლება დააქსპრესირონ HER2 და ზოგადად აქვთ ნაკლებად ხელსაყრელი პროგნოზი ლუმინალს A სიმსივნეებთან შედარებით.[17], [18]

HER2-დადებითი ძუძუს კიბო ხასიათდება ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 2 (HER2) ცილის გადაჭარბებული ექსპრესიით, რაც ხელს უწყობს სიმსივნის აგრესიულ ზრდას. HER2-დადებითი სიმსივნეები, როგორც წესი, მაღალი ხარისხისაა და დაკავშირებულია უფრო ცუდ პროგნოზთან, მაგრამ დამიზნებითი თერაპია, როგორცაა ტრასტუზუმაბი (ჰერცეპტინი) მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს შედეგებს ამ ქვეტიპის მქონე პაციენტებისთვის. TNBC განისაზღვრება ER, PR და HER2 ექსპრესიის არარსებობით, არ რეაგირებს ჰორმონალურ თერაპიასა და HER2-ზე დამიზნებით მკურნალობაზე. TNBC ხშირად მაღალი ხარისხისაა, ავლენს უფრო აგრესიულ კლინიკურ მიმდინარეობას და აქვს მეტასტაზების უფრო მაღალი ალბათობა, განსაკუთრებით

ვისცერალურ ორგანოებსა და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში სპეციალიზირებული დამიზნებითი თერაპიის არარსებობის გამო, TNBC-ის მკურნალობის ვარიანტები შემოიფარგლება ქიმიოთერაპიით და პროგნოზი რჩება უფრო ცუდი სხვა ქვეტიპებთან შედარებით.[19]

ძუძუს კიბოსწინარე დაზიანება, როგორცაა სადინროვანი ატიპიური ჰიპერპლაზია (ADH) და სადინროვანი კარცინომა in situ (DCIS), წარმოადგენს ძუძუს ინვაზიური კიბოს პროგრესირების ადრეულ ეტაპებს. ADH ხასიათდება სადინროს ეპითელური უჯრედების ჭარბი პროლიფერაციით, დაბალი ხარისხის DCIS-ის ზოგიერთი, მაგრამ არა ყველა მახასიათებლით. ADH განიხილება ძუძუს კიბოს გაზრდილი რისკის მარკერად, ქალებს, რომლებსაც ADH-ის დიაგნოზი აქვთ, აქვთ ოთხიდან ხუთჯერ მეტი ინვაზიური ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი ზოგად პოპულაციასთან შედარებით. მეორეს მხრივ, DCIS არის არაინვაზიური ძუძუს დაზიანება, რომელშიც პათოლოგიური უჯრედები შემოიფარგლება სადინროს შიდა სივრცეში და ჯერ არ შეჭრილა მიმდებარე ძუძუს ქსოვილში. DCIS კლასიფიცირებულია ბირთვული ხარისხის (დაბალი, შუალედური ან მაღალი) და კომედო ნეკროზის არსებობის ან არარსებობის საფუძველზე, რაც მნიშვნელოვანი ფაქტორებია ინვაზიური კარცინომის პროგრესირების რისკის განსაზღვრაში.

DCIS განიხილება ინვაზიური ძუძუს კიბოს უშუალო წინამორბედად, მკურნალობის გარეშე ავთვისებიანი პროგრესირების პოტენციალით. DCIS-დან ინვაზიურ კარცინომამდე პროგრესირების რისკი დამოკიდებულია სხვადასხვა ფაქტორზე, მათ შორის ბირთვული პოლიმორფიზმის ხარისხზე, დაავადების ხარისხზე და კომედო ნეკროზის არსებობაზე. დაბალი ხარისხის DCIS-ს აქვს პროგრესირების შედარებით დაბალი რისკი მაღალი ხარისხის DCIS-თან შედარებით, რომელიც უფრო სავარაუდოა, რომ გადაიზარდოს აგრესიულ ინვაზიურ კარცინომაში. DCIS-ის მკურნალობა, როგორც წესი, მოიცავს ძუძუს შემანარჩუნებელ ოპერაციას (ლამფექტომია) სხივური თერაპიით ან მის გარეშე და ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება რეკომენდებული იყოს ენდოკრინული თერაპია რეციდივის ან პროგრესირების რისკის შესამცირებლად.[20]

პროგრესირება კიბოსწინარე დაზიანებიდან ძუძუს ინვაზიურ კიბომდე, მიჩნეულია, რომ მოიცავს გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს, რაც იწვევს ნორმალური ეპითელური უჯრედების ავთვისებიან უჯრედებად ტრანსფორმაციას. ეს ცვლილებები მოიცავს ონკოგენებსა და სიმსივნის სუპრესორული გენების მუტაციებს, დნმ-ის მეთილაციის ტიპების ცვლილებებს და უჯრედების სასიგნალო გზების ცვლილებას, რომლებიც არეგულირებენ უჯრედების პროლიფერაციას, აპოპტოზს და დიფერენციაციას.

მოლეკულური ცვლილებების გაგება, რომლებიც ხდება ADH-დან და DCIS-დან ინვაზიურ ძუძუს კიბოსკენ პროგრესირების დროს, გადამწყვეტია რისკის პოტენციური

ბიომარკერების იდენტიფიცირებისთვის და მიზნობრივი ინტერვენციების შემუშავებისთვის ინვაზიური დაავადების განვითარების თავიდან ასაცილებლად.

ძუძუს კიბო არსებითად ჰეტეროგენულია, როგორც პაციენტებს შორის (სიმსივნეთაშორისი ჰეტეროგენულობა), ასევე ცალკეულ სიმსივნეებში (სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობა). სიმსივნეთაშორისი ჰეტეროგენულობა გულისხმობს განსხვავებებს სიმსივნეების გენეტიკურ, ეპიგენეტიკურ და ფენოტიპურ მახასიათებლებში სხვადასხვა პაციენტისგან, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს მათ პასუხზე მკურნალობაზე და საერთო პროგნოზზე. თავის მხრივ, სიმსივნის შიდა ჰეტეროგენულობა გულისხმობს კიბოს უჯრედების მრავალჯერადი სუბპოპულაციის არსებობას განსხვავებული მოლეკულური და ფენოტიპური პროფილებით ერთი სიმსივნის შიგნით. ეს ჰეტეროგენულობა შეიძლება წარმოიშვას გენეტიკური მუტაციების, ეპიგენეტიკური ცვლილებებისა და სიმსივნის მიკროგარემოს ვარიაციებიდან და ის მნიშვნელოვან გამოწვევებს უქმნის ძუძუს კიბოს ეფექტურ მკურნალობას.

ერთი სიმსივნე შეიძლება შეიცავდეს ER-დადებით რეგიონებს და ER-უარყოფით რეგიონებს, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს სიმსივნის პასუხზე ენდოკრინულ თერაპიაზე. ანალოგიურად, HER2-ის ექსპრესია შეიძლება იყოს ჰეტეროგენული სიმსივნის შიგნით, ზოგიერთი უბანი ავლენს ძლიერ გადაჭარბებულ ექსპრესიას და სხვები მცირე ან საერთოდ ექსპრესიის არარსებობას. ამ სიმსივნურმა ჰეტეროგენულობამ შეიძლება გამოიწვიოს რეზისტენტობა დამიზნებითი თერაპიის მიმართ, რადგან კიბოს უჯრედების ქვეპოპულაციებმა შეიძლება გააგრძელონ პროლიფერაცია მკურნალობის მიუხედავად.

ძუძუს კიბოს ჰეტეროგენულობას აქვს მნიშვნელოვანი კლინიკური გავლენა, განსაკუთრებით დიაგნოზის, მკურნალობისა და პროგნოზის თვალსაზრისით. მრავალი მოლეკულური ქვეტიპის არსებობა ერთ სიმსივნეში შეიძლება გახდეს დაბრკოლება სიმსივნის ზუსტად კლასიფიკაციისა და მისი ქცევის პროგნოზირების საქმეში. ამან განაპირობა მულტიგენური ანალიზის განვითარება, როგორცაა Oncotype DX და MammaPrint, რომლებიც ანალიზებენ მრავალი გენის ექსპრესიას, რათა უზრუნველყონ სიმსივნის რეციდივის რისკისა და მკურნალობაზე პასუხის ალბათობის უფრო სრულყოფილი შეფასება. ეს ანალიზები გახდა ღირებული ინსტრუმენტები მკურნალობის გადაწყვეტილების წარმართვისთვის, განსაკუთრებით იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ჰორმონული რეცეპტორ-დადებითი, HER2-უარყოფითი ძუძუს კიბო.[21], [22]

ძუძუს კიბოს ჰეტეროგენულობა ასევე ხაზს უსვამს პერსონალიზებული მკურნალობის მიდგომების საჭიროებას, რომელიც ითვალისწინებს თითოეული პაციენტის სიმსივნის უნიკალურ მოლეკულურ და ფენოტიპურ მახასიათებლებს. მიზანმიმართულმა თერაპიამ, როგორცაა HER2 ინჰიბიტორები და CDK4/6 ინჰიბიტორები, გააუმჯობესა

შედეგები პაციენტებში ძუძუს კიბოს სპეციფიკური ქვეტიპებით, მაგრამ სიმსივნური ჰეტეროგენურობის არსებობამ შეიძლება გამოიწვიოს რეზისტენტული ქვეკლონების გაჩენა და მკურნალობის წარუმატებლობა. კომბინირებული თერაპია, რომელიც მიზნად ისახავს რამდენიმე გზას ერთდროულად, შეიძლება დაეხმაროს ამ გამოწვევის დაძლევაში რეზისტენტული უჯრედების პოპულაციების ზრდის თავიდან ასაცილებლად.

ძუძუს კიბოს სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ და მოლეკულურ ქვეტიპებში MT1 და MT2 რეცეპტორების ექსპრესია მნიშვნელოვნად განსხვავდება, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს სიმსივნის ქცევის, პროგნოზის და მკურნალობაზე რეაგირების განსხვავებას. კვლევებმა აჩვენა, რომ MT1 რეცეპტორების ექსპრესია ზოგადად უფრო მაღალია ჰორმონულ რეცეპტორებზე დადებით სიმსივნეებში, ვიდრე ჰორმონის რეცეპტორ-უარყოფითი ქვეტიპები, როგორცაა TNBC. MT1 რეცეპტორების ეს უფრო მაღალი ექსპრესია ჰორმონის რეცეპტორ-დადებით სიმსივნეებში შეიძლება ხელი შეუწყოს ამ პაციენტებში დაფიქსირებულ უკეთეს პროგნოზს, რადგან მელატონინს შეუძლია ეფექტურად დათრგუნოს ესტროგენის სიგნალიზაცია და შეამციროს სიმსივნის ზრდა.

ამის საპირისპიროდ, TNBC, რომელსაც არ აქვს ER, PR და HER2 ექსპრესია ხშირად აჩვენებს მელატონინის რეცეპტორების დაქვეითებულ რაოდენობას ან სრულ არარსებობას. TNBC-ში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის ნაკლებობამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ამ ქვეტიპის აგრესიულ კლინიკურ ქცევას, რადგან მელატონინის ანტიპროლიფერაციული და პროაპოპტოზური ეფექტები ნაკლებად ეფექტურია მისი რეცეპტორების არარსებობის შემთხვევაში. მელატონინის რეცეპტორების შემცირებული ექსპრესია TNBC-ში ასევე ხაზს უსვამს ალტერნატიული თერაპიული საშუალებების საჭიროებას ძუძუს კიბოს ამ რთული ქვეტიპისთვის.[23]

HER2-დადებითი ძუძუს კიბოს შემთხვევებმა გარკვეულმა კვლევებმა აჩვენა მელატონინის რეცეპტორების ცვლადი ექსპრესია, ზოგიერთ კვლევაში მოხსენებულია MT1 და MT2 რეცეპტორების მაღალი დონე, ზოგში კი დაბალი ან არარსებულ ექსპრესია. მელატონინის რეცეპტორების როლი HER2-დადებითი ძუძუს კიბოს შემთხვევებში ნაკლებად მკაფიო რჩება, მაგრამ არსებობს მტკიცებულება, რომ მელატონინს შეუძლია გააძლიეროს HER2 მიზნობრივი თერაპიის ეფექტურობა, HER2 სასიგნალო გზების მოდულირებით და სიმსივნის ზრდის შემცირებით. საჭიროა შემდგომი კვლევა, რათა სრულად გავიგოთ მელატონინის რეცეპტორების როლი HER2-დადებითი ძუძუს კიბოს და მისი როგორც თერაპიული სამიზნის პოტენციალის გასაგებად.[24]

მელატონინსა და ER $\alpha$ -ს შორის ურთიერთქმედებამ MT1-ის საშუალებით შეიძლება გამოიწვიოს ესტროგენზე პასუხისმგებელი გენების ტრანსკრიპციული აქტივობის დაქვეითება, რითაც შეზღუდავს სიმსივნის ზრდას. ეს მექანიზმი ხაზს უსვამს მელატონინის პოტენციალს, გახდეს დამხმარე თერაპია ჰორმონ-რეცეპტორ-დადებითი

ძუძუს კიბოსთვის, განსაკუთრებით ლუმინალური A პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ დაბალი რისკის დაზიანება და შეიძლება ისარგებლონ მელატონინის ანტიპროლიფერაციული ეფექტებით მნიშვნელოვანი დამატებითი გვერდითი ეფექტების გარეშე.

ლუმინალური B ძუძუს სიმსივნეები, რომლებსაც აქვთ უფრო მაღალი პროლიფერაციული აქტივობა და შეუძლიათ აექსპრესირებდნენ HER2, ასევე აჩვენებენ მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიას, თუმცა უფრო დაბალ დონეზე ვიდრე ლუმინალ A. მელატონინის როლი ლუმინალ B სიმსივნეებში შეიძლება უფრო რთული იყოს ჰორმონის რეცეპტორების პოზიტიურობის და HER2 გაძლიერების თანაარსებობის გამო. მელატონინის უნარს მოახდინოს როგორც ER, ასევე HER2 სასიგნალო გზების მოდულირება, შეიძლება უზრუნველყოს უნიკალური თერაპიული უპირატესობა. კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინს შეუძლია გააძლიეროს ენდოკრინული თერაპიის ეფექტურობა, როგორცაა ტამოქსიფენი, ისევე როგორც HER2-ზე მიზნობრივი თერაპიები, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მელატონინი შეიძლება იყოს განსაკუთრებით სასარგებლო ლუმინალს B სიმსივნეების მქონე პაციენტებისთვის.

მელატონინის უნარმა შეამციროს ოქსიდაციური სტრესი და მოახდინოს იმუნური რეაქციების მოდულირება, შესაძლოა დაეხმაროს TNBC პროგრესირების დათრგუნვას და პაციენტის შედეგების გაუმჯობესებას. გარდა ამისა, მიმდინარეობს კვლევა TNBC-ში მელატონინის რეცეპტორების პოტენციური ამაღლების რეგულაციის შესახებ ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების საშუალებით, რამაც შეიძლება გააძლიეროს TNBC უჯრედების რეაგირება მელატონინზე დაფუძნებულ თერაპიაზე.[25], [26], [27], [28]

მელატონინის, როგორც დამხმარე თერაპიის პოტენციური გამოყენება ძუძუს კიბოს მართვაში, მხარს უჭერს მის უნარს მოახდინოს ძირითადი სასიგნალო გზების მოდულირება, რომლებიც მონაწილეობენ სიმსივნის ზრდასა და პროგრესირებაში. ჰორმონის რეცეპტორებზე დადებითი ძუძუს კიბოს დროს, მელატონინის ურთიერთქმედება ER სასიგნალო გზებთან შეიძლება გაზარდოს ენდოკრინული თერაპიის ეფექტურობა, შეამციროს სიმსივნის ზრდა და გააუმჯობესოს პაციენტის შედეგები. HER2-დადებითი ძუძუს კიბოს დროს, მელატონინის უნარი დათრგუნოს HER2 სიგნალიზაცია და გააძლიეროს მიზნობრივი თერაპიის ეფექტები, იძლევა დასაბუთებას მისი გამოყენების HER2 ინჰიბიტორებთან ერთად.

TNBC-სთვის, სადაც მკურნალობის ვარიანტები შეზღუდულია, მელატონინის ანტიოქსიდანტურმა და იმუნომოდულატორულმა ეფექტებმა შეიძლება მოიტანოს გარკვეული თერაპიული სარგებელი, თუნდაც მელატონინის რეცეპტორების არარსებობის შემთხვევაში. საჭიროა შემდგომი კვლევა TNBC-ში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის გაძლიერების სტრატეგიების შესასწავლად და ამ რთულ ქვეტიპში მელატონინის პოტენციური სარგებლობის შესაფასებლად.

მელატონინის რეცეპტორები, კონკრეტულად MT1 და MT2, გამოვლენილია ძუძუს კიბოსწინარე დაზიანებებში, როგორცაა ატიპიური სადინროვანი ჰიპერპლაზია (ADH) და სადინროვანი კარცინომა in situ (DCIS). ეს კიბოსწინარე მდგომარეობები წარმოადგენს ძუძუს ნორმალური ეპითელიუმიდან ინვაზიურ კარცინომამდე ტრანსფორმაციის პროცესის ადრეულ ეტაპებს. ამ დაზიანებებში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიას სავარაუდოა, რომ შეუძლია შეაფერხოს კიბოსწინარე უჯრედების პროგრესირება ინვაზიურ მდგომარეობამდე.

გარკვეული კვლევებით DCIS-ში ასევე აღინიშნა მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია, თუმცა კვლავ საჭიროებს დამატებით კვლევებს აღინიშნებოდა თუ არა მსგავსი ცვლილებები ყველა ტიპის (მაღალი და დაბალი ხარისხის) DCIS-ის შემთხვევებში. მელატონინის უნარი მოახდინოს ძირითადი პროცესების კორექცია, როგორცაა ოქსიდაციური სტრესი, ანთება და ესტროგენის სიგნალიზაცია, შესაძლოა გადამწყვეტი იყოს DCIS-ის ინვაზიურ ძუძუს კარცინომად პროგრესირების ასაცილებლად.

კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინის რეცეპტორების არსებობა ამ კიბოსწინარე დაზიანებებში ასოცირდება პროგრესირების დაბალ რისკთან, რაც ვარაუდობს, რომ მელატონინის რეცეპტორის სტატუსი შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც ბიომარკერი ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ალბათობის შესაფასებლად.

ითვლება, რომ მელატონინის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტი ძუძუს კიბოსწინარე დაზიანებებში განპირობებულია რამდენიმე ძირითადი მექანიზმით, მათ შორის ესტროგენის რეცეპტორების სიგნალიზაციის რეგულირება, უჯრედული ციკლის პროგრესირების მოდულაცია, აპოპტოზის ინდუქცია და ჟანგვის შემცირება. სტრესი. ADH და DCIS-ში მელატონინის ურთიერთქმედება ესტროგენის რეცეპტორებთან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან ეს დაზიანებები ხშირად ჰორმონზეა დამოკიდებული და გამოწვეულია ესტროგენის სიგნალით. ნაჩვენებია, რომ მელატონინი აფერხებს ესტროგენის შეკავშირებას ER $\alpha$ -სთან, რითაც ამცირებს ესტროგენით შუამავლობით უჯრედულ პროლიფერაციას და ხელს უწყობს უფრო დიფერენცირებულ, ნაკლებად პროლიფერაციულ მდგომარეობას კიბოსწინარე უჯრედებში.[1], [29], [30], [31]

ესტროგენის სიგნალიზაციაზე მისი ზემოქმედების გარდა, მელატონინი ასევე არეგულირებს უჯრედული ციკლის პროგრესირებას ძუძუს კიბოსწინარე უჯრედებში ციკლინის ექსპრესიის დაქვეითებით და ციკლინდამოკიდებული კინაზას ინჰიბიტორების (CKI) რეგულაციებით, როგორცაა p21 და p27. ეს იწვევს უჯრედული ციკლის გაჩერებას G1/S საფეხურზე, რაც ხელს უშლის პათოლოგიური უჯრედების უკონტროლო გამრავლებას. მელატონინის უნარი, გამოიწვიოს აპოპტოზი კიბოსწინარე უჯრედებში, კიდევ უფრო უწყობს ხელს მის დამცავ ეფექტს, რადგან ის ეხმარება

უჯრედების აღმოფხვრას გენეტიკური ან ეპიგენეტიკური ცვლილებებით, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია.

მიუხედავად პერსპექტიული დასკვნებისა მელატონინის რეცეპტორების როლის შესახებ ძუძუს კიბოსწინარე დაზიანებებში, საჭიროა შემდგომი კვლევა მათი კლინიკური მნიშვნელობისა და პოტენციური გამოყენების სრულად გასაგებად. მომავალი კვლევები ფოკუსირებული უნდა იყოს მოლეკულური მექანიზმების გარკვევაზე, რომლებიც საფუძვლად უდევს მელატონინის დამცავ ეფექტებს ADH და DCIS-ში, ასევე იმ ფაქტორების იდენტიფიცირებაზე, რომლებიც არეგულირებენ მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიას ამ დაზიანებებში. მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე მოქმედი ფაქტორების გაგება შეიძლება დაგვეხმაროს კიბოსწინარე უჯრედებში რეცეპტორების დონის გაზრდის ახალი სტრატეგიების იდენტიფიცირებაში, რითაც გაზრდის მათ რეაგირებას მელატონინზე დაფუძნებულ თერაპიაზე.

გარდა ამისა, საჭიროა კლინიკური კვლევები მელატონინის, როგორც პროფილაქტიკური აგენტის ეფექტურობის შესაფასებლად პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ კიბოსწინარე ძუძუს დაზიანება. ამ კვლევებმა უნდა შეაფასოს მელატონინის დანამატის ეფექტი დაზიანების პროგრესირებაზე, რეცეპტორების ექსპრესიასა და პაციენტის შედეგებზე, რათა დადგინდეს, შეუძლია თუ არა მელატონინს ეფექტურად შეამციროს ინვაზიური კიბოს პროგრესირების რისკი.

მიუხედავად იმედისმომცემი პრეკლინიკური და ადრეული კლინიკური მონაცემებისა, რომლებიც მხარს უჭერენ მელატონინის გამოყენებას ძუძუს კიბოს მართვაში, საჭიროა შემდგომი კვლევა მისი თერაპიული პოტენციალის სრულად გასარკვევად და ოპტიმალური დოზირების, დროისა და კომბინირებული სტრატეგიების დასადგენად. საჭიროა ფართომასშტაბიანი, რანდომიზებული კლინიკური კვლევები, რათა შეფასდეს მელატონინის, როგორც დამხმარე თერაპიის ეფექტურობა ძუძუს კიბოს სხვადასხვა ქვეტიპებში და შეფასდეს მისი გავლენა პაციენტის შედეგებზე, მათ შორის საერთო გადარჩენაზე, დაავადებისგან თავისუფალ გადარჩენაზე და ცხოვრების ხარისხზე.[32]

მელატონინის რეცეპტორების რეგულირების მოლეკულური მექანიზმების გაგებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს თერაპიული ჩარევის ახალი საშუალებების იდენტიფიცირებას და გააუმჯობესოს ძუძუს კიბოს უჯრედების რეაგირება მელატონინზე დაფუძნებულ თერაპიაზე. გარდა ამისა, უნდა იქნას შესწავლილი მელატონინის როლი იმუნური პასუხის მოდულაციაში და მისი პოტენციური ურთიერთქმედება იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორებთან, განსაკუთრებით TNBC-ში, სადაც იმუნოთერაპია აჩვენა იმედისმომცემი შედეგები.

მელატონინის რეცეპტორების აგონისტების გამოყენებამ სხვა მიზანმიმართულ თერაპიასთან ერთად შეიძლება უზრუნველყოს ახალი მიდგომა რეზისტენტობის დაძლევისა და შედეგების გასაუმჯობესებლად ძუძუს კიბოს პაციენტებში.

აქტიური შესწავლის საგანია სინათლის ზემოქმედების გავლენა მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე კიბოს პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის. ხელოვნური სინათლის ქრონიკულმა ზემოქმედებამ, განსაკუთრებით ღამის საათებში, შეიძლება გამოიწვიოს ძუძუს ქსოვილში მელატონინის რეცეპტორების დაქვეითება, რითაც ამცირებს ჰორმონის უნარს, მოახდინოს კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტი. ეს ხაზს უსვამს ბუნებრივი სინათლისა და სიბნელის ციკლის შენარჩუნების მნიშვნელობას და ღამით ხელოვნური სინათლის ზემოქმედების მინიმუმამდე შემცირებას, როგორც პოტენციურ სტრატეგიას ძუძუს კიბოს რისკის შესამცირებლად.[33]

იმის გაგება, თუ როგორ მოქმედებს ცირკადული დარღვევები მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე, ასევე შეიძლება მიუთითებდეს მელატონინის დანამატების ან მსუბუქი თერაპიის, როგორც პოტენციურ ინტერვენციებზე ძუძუს კიბოს პროფილაქტიკისთვის.

ესტროგენი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ძუძუს ქსოვილში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის რეგულირებაში. ნაჩვენებია, რომ ესტროგენის მაღალი დონე ამცირებს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიას, განსაკუთრებით MT1, რამაც შეიძლება შეამციროს მელატონინის ეფექტურობა ძუძუს კიბოს უჯრედების პროლიფერაციის ინჰიბირებაში. ესტროგენისა და მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიას შორის ეს ურთიერთქმედება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰორმონ-რეცეპტორზე დადებითი ძუძუს კიბოს დროს, სადაც ესტროგენის სიგნალიზაცია ხელს უწყობს სიმსივნის ზრდას. ესტროგენის მიერ მელატონინის რეცეპტორების დაქვეითებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ამ კიბოს განვითარებას და პროგრესირებას მელატონინის უნარის შემცირებით, მოახდინოს ესტროგენის რეცეპტორების აქტივობა და დათრგუნოს უჯრედების პროლიფერაცია.

ამის საპირისპიროდ, ნაჩვენებია, რომ მელატონინი ახდენს ინჰიბიტორულ ეფექტს ესტროგენის სინთეზზე არომატაზას აქტივობის დაქვეითებით, ფერმენტი, რომელიც პასუხისმგებელია ანდროგენების ესტროგენებად გარდაქმნაზე. მელატონინსა და ესტროგენს შორის ეს ორმხრივი ურთიერთობა ვარაუდობს, რომ მელატონინის დამატებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ესტროგენის მაღალი დონის ზემოქმედებას მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე, რითაც გააძლიეროს ჰორმონის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტი. მელატონინის რეცეპტორების ჰორმონალური რეგულირების გააზრება გადამწყვეტია მიზნობრივი თერაპიების შემუშავებისთვის, რომლებიც ხელს უწყობენ ძუძუს კიბოს დროს მელატონინისა და ესტროგენის სიგნალის ურთიერთკავშირს.[34]

გარემო ფაქტორებმა და ცხოვრების სტილის არჩევანმა ასევე შეიძლება გავლენა მოახდინოს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე ძუძუს ქსოვილში. ფაქტორები, როგორცაა დიეტა, სტრესი, ფიზიკური აქტივობა და გარემო ტოქსინების ზემოქმედება,

ნაჩვენებია, რომ გავლენას ახდენს მელატონინის დონეზე და რეცეპტორების აქტივობაზე. ანტიოქსიდანტებით მდიდარი დიეტა, როგორცაა ხილი და ბოსტნეული, შეიძლება დაეხმაროს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის შენარჩუნებას ოქსიდაციური სტრესის შემცირებით და უჯრედული ჰომეოსტაზის ხელშეწყობით. ამის საპირისპიროდ, დამუშავებული საკვების, გაჯერებული ცხიმებისა და შაქრის მაღალი შემცველობით დიეტამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ოქსიდაციურ სტრესს და ანთებას, რაც იწვევს მელატონინის რეცეპტორების დაქვეითებას და ძუძუს კიბოს გაზრდის რისკს.

ქრონიკული სტრესი ასოცირდება მელატონინის გამომუშავების დაქვეითებასთან და რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებასთან, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს ძუძუს კიბოს განვითარებას და პროგრესირებას.

ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის (HPA) ღერძის სტრესით გამოწვეული აქტივაცია იწვევს კორტიზოლის გამოყოფას, ჰორმონს, რომელსაც შეუძლია ხელი შეუშალოს მელატონინის სინთეზს და რეცეპტორების აქტივობას. სტრესის მართვა ისეთი ტექნიკით, როგორცაა მედიტაცია და რეგულარული ფიზიკური აქტივობა, შეიძლება დაეხმაროს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის შენარჩუნებას და ძუძუს კიბოს რისკის შემცირებას.

ნაჩვენებია, რომ ფიზიკური აქტივობა დადებითად მოქმედებს მელატონინის გამომუშავებაზე და რეცეპტორების ექსპრესიაზე. რეგულარული ვარჯიში ხელს უწყობს ცირკადული რითმების დარეგულირებას, სტრესის შემცირებას და ძილის ხარისხის გაუმჯობესებას, რაც ხელს უწყობს მელატონინის ჯანსაღი დონის შენარჩუნებას და რეცეპტორების აქტივობას. ფიზიკური აქტივობის სასარგებლო ეფექტი მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე შეიძლება იყოს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ძუძუს კიბოს პროფილაქტიკისთვის, რადგან ისინი ხელს უწყობენ ჰორმონის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტების გაძლიერებას და სიმსივნის განვითარების რისკს.[35]

გარემო ტოქსინების ზემოქმედება, როგორცაა ენდოკრინული დამრღვევი ქიმიკატები (EDC), აჩვენა, რომ ხელს უშლის მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიასა და ფუნქციონირებას. EDC-ები, რომლებიც გვხვდება სხვადასხვა სამომხმარებლო პროდუქტებში, პლასტმასებში, პესტიციდებში და სამრეწველო ქიმიკატებში, შეუძლიათ მიბადონ ან დაბლოკონ ბუნებრივი ჰორმონების, მათ შორის მელატონინის მოქმედება. ამ ქიმიკატებმა შეიძლება დაარღვიონ მელატონინის სიგნალიზაცია მელატონინის რეცეპტორებთან შეკავშირებით ან მათი ექსპრესიის შეცვლით, რითაც ამცირებენ ჰორმონის უნარს განახორციელოს მისი დამცავი ეფექტი ძუძუს კიბოს წინააღმდეგ. EDC-ზე ზემოქმედების შემცირება ცხოვრების წესის ცვლილებებით, როგორცაა ორგანული საკვების არჩევა, პლასტმასის კონტეინერების თავიდან აცილება და ბუნებრივი პირადი მოვლის საშუალებების გამოყენება, შეიძლება დაეხმაროს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის შენარჩუნებას და ძუძუს კიბოს რისკის შემცირებას.

გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ფაქტორები ასევე თამაშობენ როლს ძუძუს ქსოვილში მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის რეგულირებაში. [65]მელატონინის რეცეპტორების, MTNR1A და MTNR1B მაკოდირებელი გენების ცვალებადობამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს რეცეპტორების ფუნქციასა და ექსპრესიის დონეზე, რაც პოტენციურად იმოქმედებს ინდივიდის მგრძობელობაზე ძუძუს კიბოს მიმართ. ამ გენებში გენეტიკური პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია მელატონინის რეცეპტორების აქტივობასთან და ზოგიერთ პოპულაციაში ძუძუს კიბოს გაზრდილ რისკთან. გენეტიკური ვარიანტების იდენტიფიცირება, რომლებიც გავლენას ახდენენ მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე, შეიძლება დაგეხმაროთ ძუძუს კიბოს განვითარების მაღალი რისკის მქონე პირების იდენტიფიცირებაში და პერსონალიზებული პრევენციისა და მკურნალობის სტრატეგიების წარმართვაში.

ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, როგორცაა დნმ-ის მეთილაცია და ჰისტონის აცეტილაცია, ასევე შეიძლება გავლენა იქონიოს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე. MTNR1A გენის პრომოტორის ჰიპერმეთილაცია დაფიქსირდა ძუძუს კიბოს ზოგიერთ შემთხვევაში, რაც იწვევს რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებას და მელატონინის სიგნალის დაქვეითებას. ეპიგენეტიკურ ცვლილებებზე შეიძლება გავლენა იქონიოს გარემო ფაქტორებმა, ცხოვრების წესის არჩევანმა და ჰორმონალურმა სტატუსმა, რაც ხაზს უსვამს გენეტიკას, გარემოს და მელატონინის რეცეპტორების რეგულაციას შორის რთულ ურთიერთკავშირს. მელატონინის რეცეპტორების ეპიგენეტიკური რეგულაციის გაგება შეიძლება მოგვცეს ახალი შეხედულებები ძუძუს კიბოს პრევენციის შესახებ და მიგვიყვანოს მიზნობრივი თერაპიების შემუშავებამდე, რომელიც მიზნად ისახავს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიისა და ფუნქციის აღდგენას.

ჰორმონის რეცეპტორებზე დადებით ძუძუს კიბოს დროს, სტრატეგიებმა, რომლებიც მიმართულია ესტროგენის მიერ მელატონინის რეცეპტორების დაქვეითების საწინააღმდეგოდ, შეიძლება გააძლიეროს მელატონინზე დაფუძნებული თერაპიის ეფექტურობა. ეს შეიძლება მოიცავდეს არომატაზას ინჰიბიტორების გამოყენებას ესტროგენის დონის შესამცირებლად, რითაც თავიდან აიცილებს მელატონინის რეცეპტორების დაქვეითებას და საშუალებას მისცემს მელატონინს განახორციელოს თავისი კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტი. სამმაგი უარყოფითი ძუძუს კიბოს დროს, სადაც მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესია ხშირად დაბალია ან არ არსებობს, მომავალი კვლევა უნდა იყოს ფოკუსირებული რეცეპტორების ექსპრესიის რეგულაციის გზების იდენტიფიცირებაზე ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების ან სხვა მიზანმიმართული ინტერვენციების მეშვეობით, რაც პოტენციურად გაზრდის ამ სიმსივნეების რეაგირებას მელატონინზე დაფუძნებულ თერაპიაზე.[36], [37]

ერთ-ერთი მთავარი გამოწვევაა მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიის ცვალებადობა, რომელიც შეინიშნება სხვადასხვა კვლევებში. ფაქტორებმა, როგორცაა განსხვავებები პაციენტების პოპულაციაში, სიმსივნის ჰეტეროგენულობა და ექსპერიმენტული პირობების ცვალებადობა, შეიძლება ხელი შეუწყოს ამ შეუსაბამობებს. მაგალითად, ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა მაღალი MT1 ექსპრესია HER2-დადებითი ძუძუს კიბოებში, ხოლო სხვებმა დაადგინეს დაბალი ან არარსებობის ექსპრესია. ფაქტორების გაგება, რომლებიც ხელს უწყობენ ამ ცვალებადობას, გადამწყვეტია მელატონინის რეცეპტორის სტატუსის კლინიკური რელევანტურობის და მისი პოტენციური გამოყენების, როგორც ბიომარკერის, ძუძუს კიბოს პროგნოზისა და მკურნალობის პასუხის დასადგენად.[38], [39]

გაურკვევლობის კიდევ ერთი სფეროა მელატონინის როლი სამმაგ ნეგატიურ ძუძუში (TNBC). მიუხედავად იმისა, რომ TNBC ზოგადად ავლენს მელატონინის რეცეპტორების დაბალ ან არარსებულ ექსპრესიას, ბოლო კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინს შეუძლია კვლავ განახორციელოს კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტი TNBC-ზე რეცეპტორებისგან დამოუკიდებელი მექანიზმების მეშვეობით, როგორცაა მისი ანტიოქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო თვისებები. თუმცა, რამდენად შეუძლია მელატონინს დათრგუნოს TNBC პროგრესირება მისი რეცეპტორების არარსებობის შემთხვევაში, გაურკვეველია და საჭიროა შემდგომი კვლევა, რათა განისაზღვროს მელატონინის ზემოქმედების მექანიზმები ამ აგრესიული ძუძუს კიბოს ქვეტიკში.

ბოლოდროინდელმა მიღწევებმა მელატონინის რეცეპტორების სიგნალიზაციის გაგებაში მოგვცა ახალი შეხედულებები მელატონინისა და სხვადასხვა უჯრედულ გზებს შორის, რომლებიც მონაწილეობენ ძუძუს კიბოს პროგრესირებაში. მაგალითად, კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინს შეუძლია ურთიერთქმედება G- პროტეინთან დაწყვილებულ რეცეპტორ კინაზებთან (GRKs) და  $\beta$ -არესტინებთან, რომლებიც მონაწილეობენ რეცეპტორების დესენსიბილიზაციასა და ინტერნალიზებაში. ამ ურთიერთქმედებამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს მელატონინის სიგნალიზაციის ხანგრძლივობასა და ინტენსივობაზე, რითაც იმოქმედოს მის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტურობაზე. გარდა ამისა, კვლევამ აჩვენა, რომ მელატონინის რეცეპტორებმა შეიძლება შექმნან ჰეტეროდიმერები სხვა GPCR-ებთან, როგორცაა დოფამინის რეცეპტორები, რაც იწვევს სიგნალიზაციის შეცვლილ შედეგებს. ეს დასკვნები ხაზს უსვამს მელატონინის რეცეპტორების სიგნალიზაციის სირთულეს და შემდგომი კვლევის საჭიროებას, რათა სრულად გავიგოთ ამ ურთიერთქმედების გავლენა ძუძუს კიბოს მკურნალობაზე.[40]

გენეტიკური, ეპიგენეტიკური და გარემო ფაქტორების გაგებამ, რომლებიც გავლენას ახდენენ მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიაზე, შეიძლება უზრუნველყოს რეცეპტორების დონის გაზრდის ახალი სტრატეგიები სიმსივნეებში დაბალი ან არარსებული ექსპრესიით, რითაც გაზრდის მათ რეაგირებას მელატონინზე დაფუძნებულ თერაპიაზე. მაგალითად, ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, როგორცაა

დნმ-ის მეთილაცია და ჰისტონის აცეტილაცია, ნაჩვენებია, რომ არეგულირებს მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიას და ამ მოდიფიკაციების მიზანმიმართულმა მიდგომამ შეიძლება შექმნას ახალი მიდგომა რეცეპტორების ფუნქციის აღსადგენად ძუძუს კიბოს უჯრედებში.

მომავალი კვლევისთვის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი სფეროა მელატონინის როლი მეტასტაზურ გარემოში. მიუხედავად იმისა, რომ კვლევების უმეტესობა ფოკუსირებულია მელატონინის ეფექტებზე ძუძუს პირველად სიმსივნეებში, შეზღუდულია ინფორმაცია მის როლზე მეტასტაზური ძუძუს კიბოში, განსაკუთრებით მეტასტაზების ადგილებში, როგორცაა ტვინი, ძვლები და ღვიძლი. იმის გაგება, თუ როგორ ექსპრესირებულია მელატონინის რეცეპტორები მეტასტაზურ დაზიანებებში და როგორ მოქმედებს მელატონინი მეტასტაზურ პროგრესირებაზე, შეიძლება მოგვცეს ღირებული ინფორმაცია მელატონინის, როგორც თერაპიული აგენტის პოტენციური გამოყენების შესახებ, ძუძუს მეტასტაზური კიბოს პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის.

გარდა ამისა, მელატონინისა და იმუნური სისტემის ურთიერთქმედება ძუძუს კიბოს კონტექსტში რჩება აქტიური კვლევის სფეროდ.

ბოლო კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინს შეუძლია გააძლიეროს სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტი სიმსივნური ინფილტრაციული ლიმფოციტების (TILs) და სხვა იმუნური უჯრედების აქტივობის მოდულირებით სიმსივნის მიკროგარემოში. თუმცა, კონკრეტული მექანიზმები, რომლითაც მელატონინი გავლენას ახდენს იმუნური უჯრედების ფუნქციონირებაზე და როგორ უწყობს ხელს ეს ეფექტები მის საერთო კიბოს საწინააღმდეგო მოქმედებას, ჯერ ბოლომდე არ არის გასაგები. საჭიროა შემდგომი კვლევა, რათა გაირკვეს მელატონინის როლი ძუძუს კიბოს დროს იმუნური პასუხის რეგულირებაში და იმის დასადგენად, შეიძლება თუ არა მელატონინის გამოყენება იმუნოთერაპიასთან ერთად მკურნალობის ეფექტურობის გასაზრდელად.[41]

ძუძუს კიბოს მელატონინის რეცეპტორების ბოლოდროინდელმა კვლევამ მოგვცა ღირებული ინფორმაცია მელატონინის კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტისა და მისი, როგორც თერაპიული აგენტის პოტენციური გამოყენების შესახებ. თუმცა, რჩება რამდენიმე შეუსაბამობა და პასუხგაუცემელი კითხვა, რაც ხაზს უსვამს შემდგომი კვლევის საჭიროებას, რათა სრულად გავიგოთ მელატონინის რეცეპტორების როლი ძუძუს კიბოს პროგრესირებასა და მკურნალობაში. ამ კვლევის ხარვეზების აღმოფხვრით და მელატონინის რეცეპტორების ბიოლოგიის გაგების გაღრმავებით, ჩვენ შეგვიძლია გავუხსნათ გზა უფრო ეფექტური, პერსონალიზებული მკურნალობის სტრატეგიების შემუშავებას ძუძუს კიბოს პაციენტებისთვის.

პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინს შეუძლია შეაფერხოს ძუძუს კიბოს უჯრედების მიგრაცია და შეჭრა, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მას შეიძლება ჰქონდეს

პოტენციალი, როგორც მეტასტაზების საწინააღმდეგო აგენტი. თუმცა, შემდგომი კვლევა საჭირო ამ ეფექტების საფუძვლიანი მექანიზმების დასადგენად და მელატონინის ეფექტურობის შესაფასებლად მეტასტაზების თავიდან აცილებაში *in vivo*. ასევე უნდა ჩატარდეს კლინიკური კვლევები იმის დასადგენად, შეუძლია თუ არა მელატონინის დამატებას ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში მეტასტაზების სიხშირის შემცირება და საერთო გადარჩენის გაუმჯობესება.

ახალი ბიომარკერების შემუშავება მელატონინზე დაფუძნებულ თერაპიაზე პასუხის პროგნოზირებისთვის მნიშვნელოვანი სფეროა მომავალი კვლევისთვის. პაციენტების იდენტიფიცირება, რომლებიც ყველაზე მეტად სარგებლობენ მელატონინით მკურნალობით, შეიძლება დაეხმაროს ძუძუს კიბოს თერაპიის პერსონალიზირებას და პაციენტის შედეგების გაუმჯობესებას. მელატონინის რეცეპტორის სტატუსი, განსაკუთრებით MT1 ექსპრესია, იმედისმომცემია როგორც პოტენციური ბიომარკერი მელატონინზე დაფუძნებულ თერაპიაზე პასუხის პროგნოზირებისთვის. თუმცა, შემდგომი კვლევებია საჭირო მელატონინის რეცეპტორების ტესტირების კლინიკური სარგებლობის დასადასტურებლად და იმის დასადგენად, შეიძლება თუ არა სხვა ბიომარკერების გამოყენება, როგორცაა გენეტიკური ან ეპიგენეტიკური ცვლილებები, მელატონინის მკურნალობაზე პასუხის პროგნოზირებისთვის.

გარდა მელატონინის რეცეპტორის სტატუსისა, უნდა იქნას შესწავლილი სხვა ფაქტორები, რომლებმაც შეიძლება გავლენა მოახდინონ მელატონინზე დაფუძნებულ თერაპიაზე პასუხზე. მაგალითად, სიმსივნური ინფილტრაციული ლიმფოციტების (TILs) და სხვა იმუნური მარკერების არსებობამ შეიძლება მოგვაწოდოს ღირებული ინფორმაცია მელატონინის იმუნომოდულატორულ ეფექტებზე და მის პოტენციურ როლზე სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტის გაძლიერებაში. მელატონინის რეცეპტორების ექსპრესიასა და სხვა ბიომარკერებს შორის ურთიერთობის გაგება, როგორცაა ჰორმონის რეცეპტორის სტატუსი, HER2 სტატუსი და იმუნური უჯრედების ინფილტრაცია, შეიძლება დაეხმაროს პაციენტების იმ ქვეჯგუფების იდენტიფიცირებას, რომლებიც ყველაზე მეტად ისარგებლებენ მელატონინის მკურნალობით.

მელატონინის უნარი მოახდინოს იმუნური პასუხის მოდულაცია და გააძლიეროს სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტი, ვარაუდობს, რომ ის შეიძლება გამოყენებულ იქნას იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორებთან ერთად მკურნალობის შედეგების გასაუმჯობესებლად. პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მელატონინს შეუძლია გაზარდოს ბუნებრივი მკვლეელი (NK) უჯრედების აქტივობა, გააძლიეროს ანთების პროციტოკინების გამომუშავება და ხელი შეუწყოს სიმსივნური ინფილტრაციული ლიმფოციტების გააქტიურებას, რაც ხელს შეუწყობს უფრო ძლიერი სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტის პასუხს.

მომავალი კვლევები ფოკუსირებული უნდა იყოს მელატონინის ეფექტურობის შეფასებაზე იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორებთან ერთად, როგორცაა ანტი-PD-1 და ანტი-CTLA-4 ანტისხეულები, ძუძუს კიბოს პრეკლინიკურ მოდელებში. ასევე უნდა ჩატარდეს კლინიკური კვლევები იმის დასადგენად, შეუძლია თუ არა მელატონინს გააძლიეროს იმუნოთერაპიის ეფექტურობა ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, განსაკუთრებით TNBC-ით ან სხვა ქვეტიპებით, რომლებიც ნაკლებად რეაგირებენ ჩვეულებრივ მკურნალობაზე. მელატონინსა და იმუნურ სისტემას შორის ურთიერთქმედების მექანიზმების გაგებამ შეიძლება მოგვარდოს მნიშვნელოვანი ინფორმაცია იმის შესახებ, თუ როგორ უნდა მოხდეს კომბინირებული სტრატეგიების ოპტიმიზაცია და პაციენტის შედეგების გაუმჯობესება.

#### გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] S. R. Pandi-Perumal *et al.*, “Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 85, no. 3, pp. 335–353, Jul. 2008, doi: 10.1016/J.PNEUROBIO.2008.04.001.
- [2] S. Agbaria, A. Haim, F. Fares, and A. E. Zubidat, “Epigenetic modification in 4T1 mouse breast cancer model by artificial light at night and melatonin—the role of DNA-methyltransferase,” *Chronobiol. Int.*, vol. 36, no. 5, pp. 629–643, May 2019, doi: 10.1080/07420528.2019.1574265.
- [3] K. Linowiecka *et al.*, “Melatonin: A Potential Regulator of DNA Methylation,” *Antioxidants*, vol. 12, no. 6, Jun. 2023, doi: 10.3390/ANTIOX12061155.
- [4] X. Kong *et al.*, “Melatonin: A Potential Therapeutic Option for Breast Cancer,” *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 31, no. 11, pp. 859–871, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.TEM.2020.08.001.
- [5] B. Del Río, J. M. García Pedrero, C. Martínez-Campa, P. Zuazua, P. S. Lazo, and S. Ramos, “Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor  $\alpha$  via calmodulin,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, no. 37, pp. 38294–38302, Sep. 2004, doi: 10.1074/JBC.M403140200.
- [6] M. Ashrafizadeh, M. Najafi, N. Kavyiani, R. Mohammadinejad, T. Farkhondeh, and S. Samarghandian, “Anti-Inflammatory Activity of Melatonin: a Focus on the Role of NLRP3 Inflammasome,” *Inflammation*, vol. 44, no. 4, pp. 1207–1222, Aug. 2021, doi: 10.1007/S10753-021-01428-9.

- [7] M. A. Abd El-Aziz, H. A. Hassan, M. H. Mohamed, A. R. M. A. Meki, S. K. H. Abdel-Ghaffar, and M. R. Hussein, "The biochemical and morphological alterations following administration of melatonin, retinoic acid and *Nigella sativa* in mammary carcinoma: An animal model," *Int. J. Exp. Pathol.*, vol. 86, no. 6, pp. 383–396, Dec. 2005, doi: 10.1111/J.0959-9673.2005.00448.X.
- [8] G. B. Gelaleti *et al.*, "Efficacy of melatonin, IL-25 and siIL-17B in tumorigenesis-associated properties of breast cancer cell lines," *Life Sci.*, vol. 183, pp. 98–109, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.LFS.2017.06.013.
- [9] J. Liu, S. J. Clough, A. J. Hutchinson, E. B. Adamah-Biassi, M. Popovska-Gorevski, and M. L. Dubocovich, "MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 56, pp. 361–383, Jan. 2016, doi: 10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-010814-124742.
- [10] B. Bojková, P. Kubatka, T. Qaradakhi, A. Zulli, and K. Kajo, "Melatonin may increase anticancer potential of pleiotropic drugs," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.3390/IJMS19123910.
- [11] W. H. Talib, A. R. Alsayed, A. Abuawad, S. Daoud, and A. I. Mahmud, "Melatonin in cancer treatment: Current knowledge and future opportunities," *Molecules*, vol. 26, no. 9, May 2021, doi: 10.3390/MOLECULES26092506.
- [12] C. Rodriguez *et al.*, "Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin," *J. Pineal Res.*, vol. 36, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2004, doi: 10.1046/J.1600-079X.2003.00092.X.
- [13] "Melatonin and Breast Cancer: A Review Article - PMC." Accessed: May 29, 2026. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12133437/>
- [14] J. B. Zawilska, D. J. Skene, and J. Arendt, "Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms," *Pharmacological Reports*, vol. 61, no. 3, pp. 383–410, 2009, doi: 10.1016/S1734-1140(09)70081-7.
- [15] J. A. Gastel, P. H. Roseboom, P. A. Rinaldi, J. L. Weller, and D. C. Klein, "Melatonin production: Proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation," *Science (1979)*, vol. 279, no. 5355, pp. 1358–1360, Feb. 1998, doi: 10.1126/SCIENCE.279.5355.1358.
- [16] R. Jockers, P. Maurice, J. A. Boutin, and P. Delagrangé, "Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: What's new?," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 154, no. 6, pp. 1182–1195, Jul. 2008, doi: 10.1038/BJP.2008.184.

- [17] S. Kepuladze, G. Burkadze, I. Kokhreidze, S. Kepuladze, G. Burkadze, and I. Kokhreidze, “Epithelial-Mesenchymal Transition Indexes in Triple-Negative Breast Cancer Progression and Metastases,” *Cureus*, vol. 16, no. 9, Sep. 2024, doi: 10.7759/CUREUS.68761.
- [18] Kepuladze Shota+Burkadze George+Kokhreidze Irakli, “THE CHARACTERISTICS OF EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION IN DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES OF PRIMARY AND METASTATIC INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST (CRITICAL REVIEW),” *Experimental.and.clinical.medicine*, no. Number2, 2021, Accessed: Sep. 06, 2024. [Online]. Available: <https://journals.4science.ge/index.php/jecm/article/view/334/344>
- [19] S. Kepuladze, I. Kokhreidze, and G. Burkadze, “COMPARING CHANGES IN EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION MARKERS IN DIFFERENT TUMOR SITES OF BREAST CANCER WITH HER2-POSITIVE MOLECULAR SUBTYPE,” *ქართველი მეცნიერები*, vol. 5, no. 2, pp. 134–149, May 2023, doi: 10.52340/gc.2023.05.02.17.
- [20] N. Amin, R. Shafabakhsh, R. J. Reiter, and Z. Asemi, “Melatonin is an appropriate candidate for breast cancer treatment: Based on known molecular mechanisms,” *J. Cell. Biochem.*, vol. 120, no. 8, pp. 12208–12215, Aug. 2019, doi: 10.1002/JCB.28832.
- [21] J. P. I. L. J. K. S. P. J. K. NR Shin, “Melatonin suppresses fibrotic responses induced by cigarette smoke via downregulation of TGF-beta1,” *Oncotarget*, vol. 8, pp. 95692–95703, 2017.
- [22] D. Cataldo, G. Aravena, A. Escobar, J. C. Tapia, O. A. Peralta, and C. G. Torres, “Effect of Melatonin on Chemoresistance Exhibited by Spheres Derived from Canine Mammary Carcinoma Cells,” *Animals (Basel)*, vol. 14, no. 8, Apr. 2024, doi: 10.3390/ani14081229.
- [23] P. Lotfinejad *et al.*, “Prognostic Role and Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis Study,” *Diagnostics*, vol. 10, no. 9, Sep. 2020, doi: 10.3390/diagnostics10090704.
- [24] R. Goyal, T. Gupta, A. Bal, D. Sahni, and G. Singh, “Role of Melatonin in Breast Carcinoma: Correlation of Expression Patterns of Melatonin-1 Receptor with Estrogen, Progesterone, and HER2 Receptors,” *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, vol. 28, no. 7, pp. 518–523, Aug. 2020, doi: 10.1097/PAI.0000000000000788.

- [25] S. Kepuladze, I. Kokhraidze, and G. Burkadze, “Comparative analysis of phenotypic features in the primary tumor, tumour buds and metastatic lymph nodes within Luminal A and Luminal B molecular subtypes of invasive ductal carcinoma of the breast,” *ქართველი მეცნიერები*, vol. 4, no. 2, pp. 117–140, Apr. 2022, doi: 10.52340/gS.2022.04.02.09.
- [26] S. Kepuladze, I. Kokhraidze, and G. Burkadze, “Comparative analysis of phenotypic features in the primary tumor, tumour buds and metastatic lymph nodes within Luminal A and Luminal B molecular subtypes of invasive ductal carcinoma of the breast,” *GEORGIAN SCIENTISTS*, vol. 4, no. 2, pp. 117–140, Apr. 2022, doi: 10.52340/gS.2022.04.02.09.
- [27] P. D. Rädler *et al.*, “Highly metastatic claudin-low mammary cancers can originate from luminal epithelial cells,” *Nat. Commun.*, vol. 12, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/S41467-021-23957-5.
- [28] C. M. Heaphy *et al.*, “Shorter telomeres in luminal B, HER-2 and triple-negative breast cancer subtypes,” *Modern Pathology*, vol. 24, no. 2, pp. 194–200, 2011, doi: 10.1038/MODPATHOL.2010.198.
- [29] K. Ennour-Idrissi, E. Maunsell, and C. Diorio, “Telomere length and breast cancer prognosis: A systematic review,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 26, no. 1, pp. 3–10, Jan. 2017, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0343.
- [30] P. Liu *et al.*, “Melatonin Regulates Breast Cancer Progression by the lnc010561/miR-30/FKBP3 Axis,” *Mol. Ther. Nucleic Acids*, vol. 19, pp. 765–774, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.OMTN.2019.12.019.
- [31] M. Kammori *et al.*, “Telomere shortening in breast cancer correlates with the pathological features of tumor progression,” *Oncol. Rep.*, vol. 34, no. 2, pp. 627–632, Aug. 2015, doi: 10.3892/OR.2015.4063.
- [32] J. J. García *et al.*, “Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: A review,” *J. Pineal Res.*, vol. 56, no. 3, pp. 225–237, 2014, doi: 10.1111/JPI.12128.
- [33] S. M. Hill, L. L. Spriggs, M. A. Simon, H. Muraoka, and D. E. Blask, “The growth inhibitory action of melatonin on human breast cancer cells is linked to the estrogen response system,” *Cancer Lett.*, vol. 64, no. 3, pp. 249–256, Jul. 1992, doi: 10.1016/0304-3835(92)90050-6.
- [34] P. R. Custódio, J. Colombo, F. V. Ventura, T. B. Castro, and D. A. P. C. Zuccari, “Melatonin Treatment Combined with TGF- $\beta$  Silencing Inhibits Epithelial-

Mesenchymal Transition in CF41 Canine Mammary Cancer Cell Line,” *Anticancer Agents Med. Chem.*, vol. 20, no. 8, pp. 989–997, Apr. 2020, doi: 10.2174/1871520620666200407122635.

- [35] M. Rondanelli, M. A. Faliva, S. Perna, and N. Antonello, “Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: Review and remarks,” *Aging Clin. Exp. Res.*, vol. 25, no. 5, pp. 499–510, Oct. 2013, doi: 10.1007/S40520-013-0118-6.
- [36] W. H. Talib, “A ketogenic diet combined with melatonin overcomes cisplatin and vincristine drug resistance in breast carcinoma syngraft,” *Nutrition*, vol. 72, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.NUT.2019.110659.
- [37] S. Proietti *et al.*, “Melatonin down-regulates MDM2 gene expression and enhances p53 acetylation in MCF-7 cells,” *J. Pineal Res.*, vol. 57, no. 1, pp. 120–129, 2014, doi: 10.1111/JPI.12150.
- [38] A. González, A. González-González, C. Alonso-González, J. Menéndez-Menéndez, C. Martínez-Campa, and S. Cos, “Complementary actions of melatonin on angiogenic factors, the angiopoietin/Tie2 axis and VEGF, in co-cultures of human endothelial and breast cancer cells,” *Oncol. Rep.*, vol. 39, no. 1, pp. 433–441, Jan. 2018, doi: 10.3892/OR.2017.6070.
- [39] S. Xiang *et al.*, “Epigenetic inhibition of the tumor suppressor ARHI by light at night-induced circadian melatonin disruption mediates STAT3-driven paclitaxel resistance in breast cancer,” *J. Pineal Res.*, vol. 67, no. 2, 2019, doi: 10.1111/JPI.12586.
- [40] N. F. Maroufi *et al.*, “Inhibitory effect of melatonin on hypoxia-induced vasculogenic mimicry via suppressing epithelial-mesenchymal transition (EMT) in breast cancer stem cells,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 881, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.EJPHAR.2020.173282.
- [41] H. Schwimmer *et al.*, “Light at night and melatonin have opposite effects on breast cancer tumors in mice assessed by growth rates and global DNA methylation,” *Chronobiol. Int.*, vol. 31, no. 1, pp. 144–150, Feb. 2014, doi: 10.3109/07420528.2013.842925.

# Distribution Patterns of Melatonin Receptors in Different Histological Types of Breast Cancer and Precancerous Breast Lesions

Tamar Katashvili<sup>1</sup> Irakli Kokhreidze<sup>2</sup>; Giorgi Burkadze<sup>3</sup>; Shota Kepuladze<sup>4</sup>

<sup>1</sup>PhD student at Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>Associate Professor at the Department of Oncology, Tbilisi State Medical University; <sup>3</sup>Professor at the Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University; <sup>4</sup>Pathologist at the Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University; Associate Professor at the Department of Molecular Pathology;

## Abstract

Melatonin is a multifunctional hormone involved in the regulation of circadian rhythms, antioxidant defense, immune modulation, and antitumor activity. Increasing evidence suggests that melatonin receptors (MT1 and MT2) play a significant role in breast cancer biology, influencing tumor progression, hormonal regulation, and therapeutic responsiveness.

Available evidence indicates that MT1 and MT2 receptors are involved in the regulation of the cell cycle, apoptosis, angiogenesis, and metastatic processes. Melatonin receptor expression is generally higher in hormone receptor-positive breast cancers, particularly luminal subtypes, whereas triple-negative breast cancers frequently demonstrate reduced receptor expression. Melatonin signaling is associated with suppression of estrogen receptor activity, reduction of oxidative stress, and inhibition of tumor progression. Furthermore, melatonin receptors have been identified in atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ, suggesting their potential value as prognostic biomarkers during early breast carcinogenesis.

Melatonin receptors represent promising biological and clinical targets in breast cancer and precancerous breast lesions. Assessment of their expression may improve prognostic stratification, facilitate personalized therapeutic approaches, and contribute to a better understanding of breast cancer heterogeneity.

**Keywords:** Melatonin, MT1 receptor, MT2 receptor, breast cancer, precancerous lesions, ductal carcinoma in situ, atypical ductal hyperplasia, estrogen receptor, apoptosis, oxidative stress.

**ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:**

თამარ ყატაშვილი - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი;

Tamar Katashvili - PhD student at Tbilisi State Medical University;

+995599 89 08 89

ირაკლი კოხრეიძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ონკოლოგიის კათედრის პროფესორი;

Irakli Kokhreidze - Professor of the Department of Oncology, Tbilisi State Medical

University;

[i.kokhreidze@gmail.com](mailto:i.kokhreidze@gmail.com)

ORCID: [0009-0005-5534-4905](https://orcid.org/0009-0005-5534-4905)

გიორგი ბურკაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

George Burkadze - Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular Pathology;

E-mail: burkadze@yahoo.com [g.burkadze@tsmu.edu](mailto:g.burkadze@tsmu.edu)

Phone Number: 599578833

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

შოთა კეპულაძე - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Shota Kepuladze - Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi

State Medical University; Doctor of Pathology;

E-mail: [Shota.kepuladze@gmail.com](mailto:Shota.kepuladze@gmail.com) [sh.kepuladze@tsmu.edu](mailto:sh.kepuladze@tsmu.edu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>