

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Осиков М.В.^{1,2},
Шеломенцев А.В.^{1,3},
Шишкова Ю.С.¹,
Федосов А.А.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» (454141, Челябинская
область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
Россия)

² ГБУЗ «Челябинская областная
клиническая больница» (454048,
г. Челябинск, ул. Воровского, 70, Россия)

³ ГБУЗ «Челябинский областной
клинический терапевтический
госпиталь для ветеранов войн»
(454048, г. Челябинск, ул. Медгородок, 8,
Россия)

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов им. Патриса Лумумбы»
(117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Шеломенцев Алексей
Викторович**
e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения в мире. В связи с ограничениями перорального и парентерального пути введения нейропротекторов у постинсультных пациентов, применение ректальных суппозиториев с мелатонином (МТ) представляет собой перспективное направление нейропротективной терапии.

Цель. Оценить воздействие ректальных суппозиториев, содержащих МТ, на динамику изменений неврологического статуса и продуктов окислительной модификации белков при экспериментальной острой церебральной ишемии (ЭОЦИ).

Материалы и методы. Крыс-самцов линии Wistar (30 особей) разделили на 3 группы: I – ложнооперированные животные; II – ЭОЦИ по методу Chen S.T. et al.; III – животные с ЭОЦИ, получавшие ректальные суппозитории массой 100 мг, содержащие 2,5 мг МТ. Неврологический статус изучали на 3-и и 7-е сутки по шкале Гарсиа Дж.Н., тесту с постановкой лапки, Bederson test; в очаге церебральной ишемии (ОЦИ) оценивали содержание продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) (ранних и поздних).

Результаты. У крыс с ЭОЦИ на соответствующие сутки развивался неврологический дефицит (уменьшение баллов по Гарсиа Дж.Н. и тесту с постановкой лапки, рост — по Bederson test) и повышение содержания продуктов ОМБ в ОЦИ. Введение суппозиториев с МТ способствовало регрессу указанных нарушений: к 7 суткам фиксировалось улучшение показателей всех неврологических тестов и снижение продуктов ОМБ в ОЦИ.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями по шкале Гарсиа Дж.Н., тесту с постановкой лапки, Bederson test и продуктами ОМБ в ОЦИ.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что нейропротективное действие МТ в составе ректальных суппозиториев при ЭОИГМ реализуется через антиоксидантный механизм действия.

Ключевые слова: окислительный стресс, мелатонин, ректальные суппозитории, ишемический инсульт

Статья поступила: 14.09.2025
Статья принята: 22.05.2026
Статья опубликована: 23.07.2026

Для цитирования: Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Шишкова Ю.С., Федосов А.А. Влияние мелатонина на неврологический статус и окислительную модификацию белков при экспериментальной церебральной ишемии. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 154-161. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.19

EFFECT OF MELATONIN ON NEUROLOGICAL STATUS AND OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

**Osikov M.V.^{1,2},
Shelomentsev A.V.^{1,3},
Shishkova Yu.S.¹,
Fedosov A.A.⁴**

¹ South Ural State Medical University
(Vorovskogo st., 64, Chelyabinsk region,
Chelyabinsk 454141, Russian Federation)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
(Vorovskogo st., 70, Chelyabinsk 454048,
Russian Federation)

³ Chelyabinsk Regional Clinical
Therapeutic Hospital for War Veterans
(Medgorodok str., 8, Chelyabinsk 454048,
Russian Federation)

⁴ Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba (Miklukho-
Maklay St., 6, Moscow 117198, Russian
Federation)

Corresponding author:

Alexey V. Shelomentsev

e-mail: avschelomenzew18@mail.ru

ABSTRACT

Background. Ischemic stroke (IS) remains one of the leading causes of death and disability worldwide. Due to the limitations of oral and parenteral routes of neuroprotectant administration in post-stroke patients, the use of rectal suppositories with melatonin (MT) is a promising direction for neuroprotective therapy.

Aim. To evaluate the effect of rectal suppositories containing MT on the dynamics of neurological status and products of oxidative protein modification in experimental acute cerebral ischemia (EACI).

Materials and methods. Male Wistar rats ($n = 30$) were divided into 3 groups: I – sham-operated animals; II – animals with EACI according to the method of Chen S.T. et al.; III – animals with EACI that received rectal suppositories weighing 100 mg, containing 2.5 mg of MT. Neurological status was assessed on days 3 and 7 using the Garcia J.N. scale, the paw placement test, and the Bederson test. In the ischemic focus of the brain (IFB), the content of early and late products of protein oxidative modification (POM) was evaluated.

Results. In rats with EACI, neurological deficits developed on the corresponding day (decreased scores on the Garcia J.N. scale and the paw placement test, increased scores on the Bederson test) and an increase in the content of POM products in the IFB. Administration of MT suppositories contributed to the regression of these disorders: by day 7, there was an improvement in all neurological tests, and a decrease in POM products in the IFB.

Conclusions. The results obtained suggest that the neuroprotective effect of MT in the form of rectal suppositories in EACI is mediated through an antioxidant mechanism of action.

Key words: oxidative stress, melatonin, rectal suppositories, ischemic stroke

Received: 14.09.2025

Accepted: 22.05.2026

Published: 23.07.2026

For citation: Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Shishkova Yu.S., Fedosov A.A. Effect of melatonin on neurological status and oxidative modification of proteins in experimental cerebral ischemia. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(3): 154-161. doi: 10.29413/ABS.2026-11.3.19

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) – одна из ведущих медико-социальных проблем в здравоохранении. Ежегодно в мире регистрируется 12 млн. случаев ИИ в год [1]. В России заболеваемость ИИ составляет 500 тыс. случаев инсульта в год. Высокая инвалидизация и длительная реабилитация создают значительную социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения [2]. Ключевыми звеньями патогенеза, приводящими к гибели нейронов в очаге ишемического повреждения головного мозга при ИИ, являются нейровоспаление, глутаматергическая эксайтотоксичность и окислительный стресс. Сочетанное взаимодействие которых определяет площадь очага ишемического повреждения и степень выраженности неврологического дефицита [3]. Существующие подходы к лечению ИИ демонстрируют ограниченную эффективность и безопасность в связи с наличием узкого терапевтического окна, высокого риска геморрагической трансформации, низкой проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для нейротекторов и скудными представлениями об их фармакокинетике, а также наличием достаточно частых побочных эффектов, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических стратегий, направленных на нейротекцию [4, 5].

Современные исследования подтверждают значительный нейротективный потенциал мелатонина (МТ) при ИИ, обусловленный его плеiotропными эффектами. Одним из них является выраженная антиоксидантная активность как за счет прямого связывания активных форм кислорода (АФК) и азота, так и через активацию эндогенных антиоксидантных систем (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы). Помимо выраженной антиоксидантной активности, МТ обладает дополнительными механизмами нейротекции, включая противовоспалительное действие (ингибирование NF- κ B пути и снижение синтеза провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6), антиапоптотический эффект (подавление каспазы-3, стабилизация митохондриальных мембран), а также способность уменьшать церебральный отек за счет регуляции экспрессии аквапорина-4 [6, 7, 8]. Однако применение МТ в клинической практике сталкивается с существенными ограничениями: пероральные формы недоступны для пациентов с дисфагией, а парентеральное введение характеризуется коротким периодом полувыведения (20–40 мин), необходимостью частых инъекций и риском местных постинъекционных осложнений [9, 10].

В ранее опубликованных нами работах продемонстрировано положительное влияние МТ в составе ректальных суппозиториях на неврологический статус, микроциркуляцию, морфологию и морфометрию очага ишемического повреждения головного мозга, а также на показатели перекисного окисления липидов в очаге ишемизированной ткани головного мозга [11, 12]. Настоящая работа является продолжением нашего исследования и направлена на комплексную оценку взаимосвязи неврологического статуса с маркерами

окислительного стресса при использовании МТ в составе ректальных суппозиториях в условиях экспериментальной церебральной ишемии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние ректальных суппозиториях, содержащих МТ, на выраженность неврологического дефицита и продуктов окислительной модификации белков в условиях экспериментальной острой ишемии головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре патофизиологии в экспериментально-биологической клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на 32 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 240 ± 20 г. Животных содержали в стандартных условиях в индивидуальных полипропиленовых клетках «Velaz», тип 3 (Чехия) на кукурузном наполнителе со свободным доступом к пище и воде. Животные потребляли сбалансированный полнорационный комбикорм «ЛБК» по ГОСТу Р 50258-92. В помещении поддерживали цикл день/ночь, температуру воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$ и влажность 60–80 %. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Европейской конвенции по содержанию, уходу и выводу из эксперимента лабораторных животных и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 10.06.2024 г.).

Животные случайным образом первоначально разделены на 3 группы: I ($n = 10$) – ложнооперированные, II ($n = 12$) – животные с экспериментальной острой церебральной ишемией (ЭОЦИ), III ($n = 12$) – животные с ЭОЦИ в условиях применения оригинальных ректальных суппозиториях массой 100 мг, содержащих 2,5 мг МТ каждые 24 часа на протяжении 7 суток [13]. Период наблюдения за животными составил 7 суток. В ходе исследования были исключены 2 особи (одна из группы II и одна из группы III), погибшие в первые 6 часов после оперативного вмешательства. Таким образом, сформировано 3 группы животных: группа I ($n = 10$), группа II ($n = 11$), группа III ($n = 11$).

Моделирование ЭОЦИ выполнялось на основе модифицированного метода Chen S.T. et al., под комбинированным золетил-ксилазиновым наркозом, в соответствии с современными стандартами моделирования церебрального ИИ [14]. Животным II-ой и III-ей группы выполняли рассечение кожи между левой ушной раковиной и левым глазом длиной до 2 см. В области разреза расслаивали мягкие ткани до костей черепа и наносили фрезевое отверстие диаметром 5 мм с помощью высокоскоростного бора под постоянным ирригационным охлаждением. Производили селективную диатермокоагуляцию пияльных сосудов головного мозга (ГМ) в зоне коркового представительства средней

мозговой артерии под операционным микроскопом при увеличении $\times 10$. Животным группы I выполняли все последовательные оперативные вмешательства, исключая селективную диатермокоагуляцию пияльных сосудов ГМ.

На третьи и седьмые сутки эксперимента во всех группах животных оценивали неврологический статус с использованием шкалы Гарсия Дж.Н., Placing test (тест с постановкой лапки), Bederson test; результаты выражали в баллах [15, 16].

Для приготовления 10%-ного гомогената очага церебральной ишемии, животных декапитировали, извлекали ГМ и идентифицировали зоны ишемии на основании визуальной оценки и анатомических ориентиров [17, 18]. Отобранную ишемизированную ткань ГМ помещали в охлажденный 0,1 М раствор фосфатного буфера (рН 7,4). Затем около 100 мг ткани гомогенизировали в соотношении 1:10 в течение 3 минут при температуре 4°C, с последующим получением 1 мл гомогената.

Продукты окислительной модификации белков (ОМБ) в гомогенате очага церебральной ишемии определяли по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином в спонтанном и металл-зависимом режимах с последующей регистрацией на спектрофотометре альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части (УФ) спектра и в области видимого спектра. Результат выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка (у.е./мг). Резервно-адаптационный потенциал (РАП, %) рассчитывали путем отношения продуктов спонтанного окисления к индуцированному [19, 20].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19 (SPSS: An IBM Company, США). Для оценки нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро – Уилка. Поскольку большинство исследуемых параметров не подчинялись нормальному закону распределения, показатели представлены

в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3], для анализа значимости различий между группами использовали непараметрические методы: критерии Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Вальда – Вольфовитца. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Моделирование ЭОЦИ приводило к развитию у крыс правостороннего гемипареза и нарушения стато-локомоторной функций. На третьи и седьмые сутки у животных группы II фиксировалось значимое снижение баллов по шкале Гарсия Дж.Н., тесту с постановкой лапки и повышение баллов по Bederson test по сравнению с животными группы I. На седьмые сутки по отношению к третьим суткам регистрировалось снижение баллов по шкале Гарсия Дж.Н. ($p = 0,042$), тесту с постановкой лапки ($p = 0,041$) и увеличение баллов по Bederson test ($p = 0,039$) (табл. 1).

У животных группы II по сравнению с группой I на третьи и седьмые сутки исследования в гомогенате очага церебральной ишемии регистрировалось повышение содержания суммарных продуктов ОМБ, а также ранних и поздних фракций как в спонтанном, так и в индуцированном режимах ($p < 0,001$ для всех сравнений на соответствующие сутки). При анализе динамики показателей в спонтанном режиме у животных с ЭОЦИ к седьмым суткам относительно третьих выявлено значимое снижение содержания суммарных продуктов ОМБ ($p = 0,042$), ранних ($p = 0,041$) и поздних ($p = 0,045$) продуктов ОМБ. В индуцированном режиме на третьи и седьмые сутки группа II также характеризовалась более высоким уровнем суммарных продуктов ОМБ, ранних и поздних фракций по сравнению с группой I ($p < 0,001$). При этом в динамике от третьих к седьмым суткам у животных с ЭОЦИ отмечено

ТАБЛИЦА 1

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ МТ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЭОИГМ) (МЕ [Q1; Q3])

TABLE 1

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF MT THERAPY ON THE SEVERITY OF NEUROLOGICAL DEFICIT IN EACI (ME [Q1; Q3])

Показатель	Группа I		Группа II		Группа III	
	3 сутки (n=5)	7 сутки (n=5)	3 сутки (n=6)	7 сутки (n=5)	3 сутки (n=6)	7 сутки (n=5)
Шкала Гарсия Дж.Н., баллы	18,00 [18,00; 18,00]	18,00 [18,00; 18,00]	7,50 [7,00; 8,00]*	4,50 [3,00; 6,00]**	11,50 [10,00; 13,00]**	15,00 [14,00; 16,00]**
Bederson test, баллы	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	2,00 [2,00; 3,00]*	4,00 [4,00; 4,00]**	1,00 [1,00; 2,00]**	0,00 [0,00; 1,00]**
Тест постановки лапки, баллы	9,50 [9,00; 10,00]	9,50 [9,00; 10,00]	4,00 [3,00; 4,00]*	2,00 [1,00; 2,00]**	6,00 [6,00; 7,00]**	8,50 [8,00; 9,00]**

Примечание: значимые различия согласно критерию Манна – Уитни обозначены: * – по сравнению с группой I, # – по сравнению с группой II, & – значимые различия между 3-ми и 7-ми сутками в соответствующей группе ($p < 0,05$).

статистически значимое снижение общего содержания ОМБ ($p = 0,038$), а также его ранних ($p = 0,035$) и поздних ($p = 0,043$) фракций.

Общий РАП у животных группы II по сравнению с группой I значимо снижался как на третьи ($p = 0,003$), так и на седьмые сутки исследования ($p = 0,002$). При сравнении показателей внутри группы II динамики общего РАП между третьими и седьмыми сутками не выявлено ($p = 0,287$) (табл. 2).

Применение ректальных суппозиторий, содержащих МТ, способствовало уменьшению степени неврологических нарушений, оцениваемых на третьи и седьмые сутки. У животных группы III по сравнению с животными группы II фиксировалось значимое повышение баллов по Гарсиа Дж.Н. (на 3-и сутки: $p = 0,021$; на 7-е сутки: $p = 0,008$) и тесту с постановкой лапки (на 3-и сутки: $p = 0,015$; на 7-е сутки: $p = 0,009$), а также значимое снижение баллов Bederson test (на 3-и сутки: $p = 0,018$; на 7-е сутки: $p = 0,006$).

В гомогенате очага церебральной ишемии у животных группы III по сравнению с группой II на третьи и седьмые сутки выявлено статистически значимое снижение содержания суммарных продуктов ОМБ, а также ранних и поздних фракций как в спонтанном, так и в индуцированном режимах. На третьи сутки

различия составили: для суммарных продуктов ОМБ $p = 0,012$, для ранних фракций $p = 0,015$, для поздних фракций $p = 0,018$; на седьмые сутки – $p = 0,006$, $p = 0,008$ и $p = 0,009$ соответственно. При анализе динамики внутри группы III от третьих к седьмым суткам зафиксировано значимое снижение концентрации суммарных продуктов ОМБ ($p = 0,024$), суммарного содержания ранних ($p = 0,021$) и поздних ($p = 0,027$) продуктов ОМБ. Общий РАП у крыс группы III превышал аналогичный показатель у крыс группы II как на третьи ($p = 0,031$), так и на седьмые сутки ($p = 0,017$) исследования (табл. 2).

Сравнительное исследование неврологического статуса животных группы III с животными группы I зарегистрировало снижение количества баллов по шкале Гарсиа Дж.Н. (на 3-и сутки: $p = 0,034$; на 7-е сутки: $p = 0,042$), тесту с постановкой лапки (на 3-и сутки: $p = 0,027$; на 7-е сутки: $p = 0,038$) и повышение баллов по Bederson (на 3-и сутки: $p = 0,029$; на 7-е сутки: $p = 0,031$) (табл. 1).

При исследовании содержания продуктов ОМБ в гомогенате очага церебральной ишемии у животных группы II по сравнению с группой I на третьи и седьмые сутки в спонтанном и индуцированном режимах зафиксировано статистически значимое увеличение суммарного содержания ОМБ, а также ранних и поздних

ТАБЛИЦА 2

ВЛИЯНИЕ МТ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ПРОДУКТОВ ОМБ В ГОМОГЕНАТЕ ОЧАГА ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭОИГМ (МЕ [Q1; Q3])

TABLE 2

THE EFFECT OF MT ON THE CONTENT OF POM IN THE SITE OF CEREBRAL ISCHEMIA IN EACI (ME [Q1; Q3])

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	
	3 сутки (n=5)	7 сутки (n=5)	3 сутки (n=6)	7 сутки (n=5)	3 сутки (n=6)	7 сутки (n=5)
S ОМБ спонт., у.е./мг	65,0 [62,0; 68,0]	65,0 [62,0; 68,0]	220,0 [210; 230]*	200,0 [190; 210]**	170,0 [160; 180]**	150,0 [140; 160]**
S _{АДНОГ} (сп), у.е./мг	55,0 [52,0; 58,0]	55,0 [52,0; 58,0]	190,0 [180; 200]*	175,0 [165; 185]**	150,0 [140; 160]*	130,0 [120; 140]**
S _{КДНОГ} (сп), у.е./мг	11,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	25,0 [23,0; 27,0]*	22,0 [20,0; 24,0]**	20,0 [18,0; 22,0]**	18,0 [16,0; 20,0]**
S _{uv} (сп), у.е./мг	0,018 [0,016; 0,020]	0,018 [0,016; 0,020]	42,0 [40,0; 44,0]*	38,0 [36,00; 40,00]**	30,0 [28,0; 32,0]**	25,0 [23,0; 27,0]**
S _{vs} (сп), у.е./мг	0,030 [0,028; 0,032]	0,030 [0,028; 0,032]	3,2 [3,0; 3,4]*	2,8 [2,6; 3,0]**	2,2 [2,0; 2,4]**	1,8 [1,6; 2,0]**
S ОМБ (инд) у.е./мг	70,0 [67,0; 73,0]	70,0 [67,0; 73,0]	420,0 [400,0; 440,0]*	380,0 [360,0; 400,0]**	300,0 [280,0; 320,0]**	240,0 [220,0; 260,0]**
S _{АДНОГ} (инд), у.е./мг	20,0 [18,0; 22,0]	20,0 [18,0; 22,0]	250,0 [240,0; 260,0]*	220,0 [210,0; 230,0]**	180,0 [170,0; 190,0]**	150,0 [140,0; 160,0]**
S _{КДНОГ} (инд), у.е./мг	15,0 [14,0; 16,0]	15,0 [14,0; 16,0]	120,0 [115,0; 125,0]*	100,0 [95,0; 105,0]**	80,0 [75,0; 84,0]**	60,0 [55,0; 60,0]**
S _{uv} (инд), у.е./мг	10,0 [9,0; 11,0]	10,0 [9,0; 11,0]	30,0 [28,0; 31,0]*	25,0 [23,0; 27,0]**	20,0 [18,0; 22,0]**	15,0 [14,0; 16,0]**
S _{vs} (инд), у.е./мг	25,0 [23,0; 27,0]	25,0 [23,0; 27,0]	20,0 [19,0; 21,50]*	35,0 [33,0; 37,0]**	20,0 [18,0; 22,0]**	15,0 [14,0; 16,0]**
РАП, %	92,9 [89,7; 96,0]	92,9 [89,7; 96,0]	52,4 [50,0; 54,8]*	52,6 [50,0; 55,3]*	56,7 [53,3; 60,0]**	62,5 [58,3; 66,7]**

продуктов ОМБ ($p < 0,001$ для всех показателей на соответствующие сутки). Общий РАП у животных группы III по сравнению с группой I на третьи и седьмые сутки значительно снижался ($p = 0,034$ на 3-и сутки; $p = 0,022$ на 7-е сутки) (табл. 2).

Выполненный корреляционный анализ выявил на третьи и седьмые сутки наличие отрицательной корреляции между показателями по шкале Гарсиа Дж.Н., тестом с постановкой лапки и показателями содержания продуктов ПОЛ в гомогенате ОЦИ, а также между показателями по шкале Гарсиа Дж.Н., тестом с постановкой лапки и содержанием продуктов ОМБ в гомогенате ОЦИ: уменьшение неврологического дефицита у животных с ЭОЦИ в условиях применения ректальных суппозиториях с МТ коррелировало с уменьшением содержания продуктов ПОЛ и ОМБ в ОЦИ (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предполагаем, что одномоментная диатермокоагуляция, повреждая пиллярные сосуды, вызывала церебральную гипоперфузию. Снижение мозгового кровотока, в свою очередь, провоцировало дисфункцию дыхательной цепи митохондрий, что сопровождается утечкой электронов и образованием активных форм кислорода (АФК) – гидроксильного радикала, пероксинитрита. Образующиеся АФК оказывали повреждающее действие на белки и липиды нейрональных клеток [21]. Белки, входящие в состав мембран и цитоскелета нейронов, выступают первичными мишенями для АФК в связи с наличием в их структуре высоко реакционно-способных аминокислот (лизина, аргинина, пролина, цистеина и метионина) с последующим образованием карбонильных производных (АДНФГ/КДНФГ) [22]. Карбонильные производные, вступая во взаимодействие с белками цитоскелета нейронов (β -актин, тубулин), приводят к нарушению аксонального транспорта, потере нейритных отростков и, в конечном итоге, дезинтеграции цитоскелета. Окисление цистеиновых остатков в активных центрах ион-транспортирующих белков нарушает ионный гомеостаз, приводя к деполаризации мембран, увеличению концентрации ионов

Ca^{2+} в нейронах с последующей активацией эксайтотоксичности и гибели нейронов [23]. В ряде ранее опубликованных исследований продемонстрировано, что стабильность карбонильных производных, в отличие от быстро метаболизируемых продуктов ПОЛ, позволяет рассматривать ОМБ как надежный маркер оксидативного повреждения нервной ткани головного мозга [24, 25].

Использование ректальных суппозиториях с МТ при ЭОИГМ приводило к частичной редукции неврологического дефицита (увеличения баллов по шкале Гарсиа Дж.Н., тесту с постановкой лапки и снижении баллов по Bederson test), что может быть связано с плеiotропными эффектами МТ, входящего в состав ректальных суппозиториях. Липофильные свойства МТ обеспечивает беспрепятственное его проникновение через слизистую оболочку кишечника в кровоток [26]. Антиоксидантный эффект МТ реализуется посредством его прямой нейтрализации АФК с образованием нетоксичных метаболитов. МТ через активацию ядерного фактора транскрипции, кодирующего гемоксигеназу-1 и тиреокин-1, усиливает синтез антиоксидантных ферментов, а именно гемоксигеназу-1, хинооксидоредуктазу-1 глутамат-цистеинлигазу, супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу. Кроме того, первичный метаболит МТ – циклический 3-гидроксимелатонин – обладает выраженной антиоксидантной активностью, превосходящей таковую у аскорбата и α -токоферола. Конечный метаболит, N1-ацетил-5-метоксикинурамин, также является мощным поглотителем АФК и ингибитором циклооксигеназы, что дополнительно потенцирует антиоксидантный эффект МТ [27]. МТ предотвращает запрограммированную гибель клеток в пениумбре через митохондриально-опосредованные и рецептор-зависимые механизмы. МТ индуцирует тирозинкиназа-зависимое фосфорилирование STAT3, который димеризуется и транслоцируется в ядро, где усиливает транскрипцию генов семейства Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL), подавляющих митохондриальную проницаемость, высвобождение цитохрома C и активацию каспазы-9 и каспазы-3, тем самым ингибируя внутренний путь апоптоза. МТ подавляет экспрессию рецепторов смерти (Fas/CD95) на клеточной поверхности и снижает

ТАБЛИЦА 3

КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ОЧАГЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МТ (РЕКТАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ) ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Показатели	S ОМБ спонт., у.е./мг	S ОМБ инд., у.е./мг
Шкала Гарсиа Дж.Н., баллы	R= -0,76 -0,71	R= -0,81 -0,79
Тест постановки лапки, баллы	R= -0,66 -0,62	R= -0,78 -0,74

Примечания: R – коэффициент Спирмена; числитель – 3 сутки, знаменатель – 7 сутки.

TABLE 3

CORRELATIONS BETWEEN INDICATORS OF FREE RADICAL OXIDATION IN BRAIN TISSUE AND NEUROLOGICAL STATUS DURING MT THERAPY (RECTAL SUPPOSITORIES) IN EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

чувствительность нейронов к Fas-лиганду, тем самым ингибируя рецептор-зависимый путь апоптоза [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали развитие выраженного неврологического дефицита у крыс с ЭОИГМ на 3-и и 7-е сутки, что объективно регистрировалось по шкале Гарсиа Дж.Н, тесту постановки лапки и Bederson test. Параллельно в гомогенате ОЦИ отмечалось достоверное повышение уровня всех исследуемых фракций продуктов ОМБ (ранних и поздних) в спонтанном и индуцированном режимах.

Применение ректальных суппозитриев с МТ способствовало значительному регрессу неврологического дефицита, что проявлялось в улучшении показателей по всем использованным неврологическим тестам. Одновременно в очаге церебральной ишемии фиксировалось статистически значимое снижение концентрации продуктов ОМБ, которые не достигали значений группы ложнооперированных животных. Корреляционный анализ подтвердил наличие тесной взаимосвязи между уменьшением неврологического дефицита и снижением уровня продуктов ОМБ в очаге церебральной ишемии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025; 20(2): 132-144. doi: 10.1177/17474930241308142
2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). *Здравоохранение в России. 2025: Статистический сборник*. Москва: Росстат; 2025: 200 с. [Federal State Statistics Service (Rosstat). *Healthcare in Russia. 2025: Statistical Digest*. Moscow: Rosstat; 2025: 200 p. (In Russ.)].
3. Feske SK. Ischemic stroke. *Am J Med*. 2021; 134(12): 1457-1464. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update. *Stroke*. 2019; 50(12): e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
5. Savitz SI, Baron JC, Fisher M, Hachinski V, Hakim AM, Hsu CY, et al. Reconsidering neuroprotection in the reperfusion era. *Stroke*. 2021; 52(2): 635-640. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032599
6. Pallab B, Bhattacharya D, Mukherjee R, Kumar H, Das S, Das SK. Melatonin renders neuroprotection by protein kinase C mediated aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia. *Life Sci*. 2014; 100(2): 97-109. doi: 10.1016/j.lfs.2014.01.077
7. Ma Q, Reiter RJ. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis*. 2020; 23(2): 91-104. doi:10.1007/s10456-019-09689-7
8. Qin T, Li J, Wang Y, Hu F, Yang Y, Ren J, et al. Melatonin suppresses LPS-induced oxidative stress in dendritic cells for inflammatory regulation via the Nrf2/HO-1 axis. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(10): 2012. doi: 10.3390/antiox11102012
9. Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Alatter MA, Ali AM. Post-stroke dysphagia: frequency, risk factors, and topographic representation: hospital-based study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2021; 57: 23. doi: 10.1186/s41983-021-00279-3
10. Zetner D, Andersen LPK, Alder R, Jessen ML, Tolstrup A, Rosenberg J. Pharmacokinetics and Safety of Intravenous, Intravesical, Rectal, Transdermal, and Vaginal Melatonin in Healthy Female Volunteers: A Cross-Over Study. *Pharmacology*. 2020; 105(9-10): 523-531. doi: 10.1159/000505234
11. Осиков М.В. и др. Нейропротективный эффект мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозитриев при экспериментальной острой ишемии головного мозга у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 4: 431-436. [Osikov MV, et al. Neuroprotective effect of melatonin in original rectal suppositories in experimental acute cerebral ischemia in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2025; 4: 431-436 (In Russ.)].
12. Осиков М.В. и др. Ингибирование перекисного окисления липидов как механизм нейропротекторного действия мелатонина при экспериментальной острой ишемии головного мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(4): 123-132. [Osikov MV, et al. Inhibition of lipid peroxidation as a mechanism of neuroprotective action of melatonin in experimental acute cerebral ischemia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* (Pathological physiology and experimental therapy). 2025; 69(4): 123-132. (In Russ.)]. doi: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.123-132
13. Осиков М.В. и др.; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», патентообладатель. Средство с мелатонином для терапии воспалительных заболеваний кишечника в форме ректальных суппозитриев. Патент РФ № 2819721. 07.06.2024. [Osikov MV, et al; South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, patentee. Melatonin-based agent for therapy of inflammatory bowel diseases in the form of rectal suppositories. Russian Federation Patent RU2819721. 2024 Jun 7. (In Russ.)].
14. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricq H, Balentine JD. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke*. 1986; 17(4): 738-43. doi: 10.1161/01.STR.17.4.738
15. Garcia JH, Liu KF, Ho KL. Early reperfusion as a rationale form of therapy in ischemic stroke. *Rev Neurol*. 1995; 23(123): 1067-73.
16. Schallert T, Woodlee MT, Fleming SM. *The behavior of the laboratory rat: a handbook with tests*. New York: Ox-

ford University Press; 2005: 129-40. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195162851.001.0001

17. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986; 17(3): 472-6. doi: 10.1161/01.STR.17.3.472

18. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20(1): 84-91. doi: 10.1161/01.STR.20.1.84

19. Фомина М.А. и др. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Патент RU 2524667 C1. 2014 [Fomina MA, et al. Method complex assessment of product content of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids. Patent RU 2524667 C1. 2014. (In Russ.)].

20. Львовская Е.И. и др. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии*. 1991; 37(4): 92-3. [Lvovskaya EI, et al. Spectrophotometric determination of final products of lipid peroxidation. *Vopr Med Khim*. 1991; 37(4): 92-3. (In Russ.)].

21. Angelova PR, Abramov AY, Bianchi C, Bolea I, Caruso G, Chmura N, et al. Functional role of mitochondrial reactive oxygen species in physiology and pathology. *Cell Calcium*. 2023; 112: 102734.

22. Garcia-Gimenez JL, Roma-Mateo C, Carbonell N, Palacios L, Moreno ML, Markovic J, et al. Oxidative

stress-mediated alterations in histone post-translational modifications. *Free Radic Biol Med*. 2021; 170: 6-18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.037

23. Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tesoriero L, Rossi R, et al. Protein actin carbonylation: from a simple marker of oxidation to relevant player in cell pathophysiology. *Redox Biol*. 2023; 59: 102576. doi: 10.1016/j.redox.2022.102576

24. Weber D, Davies MJ, Grune T, Sitte N, Jung T. Protein carbonylation as a biomarker of oxidative stress in age-related diseases. *Aging Cell*. 2023; 22(2): e13769. doi: 10.1111/accel.13769

25. Madian AG, Regnier FE, Harrison EH, Lee BC, Kim JY. Proteomic identification of carbonylated proteins and their oxidation sites. *J Proteome Res*. 2020; 19(1): 23-32. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00519

26. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one molecule, many functions. *Cell Mol Life Sci*. 2023; 80(5): 127. doi: 10.1007/s00018-023-04736-5

27. Galano A, Reiter RJ. Melatonin and its metabolites vs. oxidative stress: from individual actions to collective protection. *J Pineal Res*. 2022; 73(1): e12818. doi: 10.1111/jpi.12818

28. Che H, Wang Y, Li H, Wang Y, Zhang J, Li X. Melatonin exerts neuroprotective effects by inhibiting neuronal pyroptosis and autophagy in STZ-induced diabetic mice. *FASEB J*. 2021; 35(4): e21454. doi: 10.1096/fj.202002600R

Сведения об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Шеломенцев Алексей Викторович – аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-невролог ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн»; e-mail: avschelomenzew18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

Шишкова Юлия Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: shishkova_yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>

Федосов Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; e-mail: fedosov.76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Information about the authors

Mikhail V. Osikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the RAS, Head of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University; Head of the Scientific Department at the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Aleksey V. Shelomentsev – postgraduate student of the Department of pathophysiology, South Ural State Medical University; neurologist of the Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans; e-mail: avschelomenzew18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

Yulia S. Shishkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of microbiology, virology and immunology, South Ural State Medical University; e-mail: shishkova_yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8678-6267>

Aleksey A. Fedosov – Cand. Sc. (Med.), associate professor at the Department of Histology, Cytology, and Embryology, Patrice Lumumba Russian University of Peoples' Friendship; e-mail: fedosov.76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>