

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.831-005.4-085.21

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

Ингибирование перекисного окисления липидов как механизм нейропротекторного действия мелатонина при экспериментальной острой ишемии головного мозга

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64г;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454080, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 70;

³ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», 454080, Челябинск, Россия, ул. Медгородок, д. 8г;

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

Введение. В связи с ограниченной эффективностью и безопасностью методов лечения ишемического инсульта, мелатонин (МТ) в составе оригинальных ректальных суппозиториях, обладая плеiotропными свойствами, может являться перспективным нейропротектором. Цель: изучить влияние мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозиториях на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) сыворотки крови в динамике экспериментальной острой ишемии головного мозга (ЭОИГМ).

Методика. 40 крыс-самцов Wistar (220-240 г.) разделены на 4 группы: I – ложнооперированные, II – ЭОИГМ, III – ЭОИГМ на фоне применения оригинальных ректальных суппозиториях каждые 24 часа на протяжении 7 суток, IV – ЭОИГМ на фоне применения цитиколина (100 мг/кг в/брюшинно) каждые 24 ч. Моделирование ЭОИГМ выполняли по методу S.T. Chen и соавт. На 3-и и 7-е сутки оценивали неврологический статус по шкале Garcia J.H., Placing test, содержание продуктов ПОЛ в липидном экстракте сыворотки (гептановая и изопропанольная фазы).

Результаты. При ЭОИГМ на 3-и и 7-е сутки отмечалось снижение показателей по шкале Garcia J.H. и Placing test и повышение уровня продуктов ПОЛ в липидном экстракте сыворотки. Применение ректальных суппозиториях с МТ приводило к повышению показателей по шкале Garcia J.H. и Placing test на 3-и и 7-е сутки и снижению содержания ДК, КД и СТ, ШО в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови, но не достигало показателей ложнооперированных животных. Происходит восстановление показателей по шкале Garcia J.H., Placing test по мере уменьшения содержания продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови. По сравнению с цитиколином применение МТ приводило к повышению показателей по шкале Garcia J.H., Placing test и менее выраженному снижению содержания в изопропанольной фазе КТ и СТ, ШО и в гептановой фазе ДК, КТ и СТ, ШО.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о нейропротективном эффекте МТ в составе оригинальных ректальных суппозиториях, обусловленном его ПОЛ-ограничивающим свойством.

Ключевые слова: мелатонин; цитиколин; перекисное окисление липидов; острая экспериментальная ишемия головного мозга.

Для цитирования: Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Шишкова Ю.С., Бойко М.С., Федосов А.А., Агеева А.А. 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.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.123-132

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Шишкова Ю.С.; сбор и обработка материала – Шеломенцев А.В., Агеева А.А.; статистическая обработка материала – Шеломенцев А.В., Бойко М.С.; написание текста – Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Шишкова Ю.С., Бойко М.С., Федосов А.А., Агеева А.А., редактирование – Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Агеева А.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Шеломенцев Алексей Викторович, e-mail: avshelomenzew18@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.07.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

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

Inhibition of lipid peroxidation as a mechanism of neuroprotective action of melatonin in experimental acute cerebral ischemia

¹South Ural State Medical University, 64 Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation;

²The State Budgetary Healthcare Institution Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70 Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454080, Russian Federation;

³State Budgetary Healthcare Institution Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans, 8 Medgorodok St., Chelyabinsk, 454080, Russian Federation;

⁴Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

Background. Due to the limited efficacy and safety of ischemic stroke treatment methods, melatonin (MT) in the original rectal suppositories, having pleiotropic properties, may be a promising neuroprotector. Objective: to study the effect of melatonin contained in original rectal suppositories on lipid peroxidation (LPO) in blood serum during experimental acute cerebral ischemia (EACI).

Methods. 40 male Wistar rats (220-240 g) were divided into 4 groups: I – falsely operated, II – EACI, III – EACI against the background of the use of original rectal suppositories every 24 hours for 7 days, IV – EACI against the background of the use of citicoline (100 mg/kg intravenously) Every 24 hours, EACI modeling was performed according to the method of S.T. Chen et al. On days 3 and 7, the neurological status was assessed according to the Garcia J.H. scale, Placing test, the content of LPO products in serum lipid extract (heptane and isopropanol phases).

Results. With EACI, on days 3 and 7, there was a decrease in the Garcia J.H. and Placing test scores and an increase in the level of LPO products in the serum lipid extract. The use of rectal suppositories with MT led to an increase in the Garcia J.H. and Placing test scores on days 3 and 7 and a decrease in the content of diene conjugates, ketodienes and conjugated trienes, and Schiff bases in the heptane and isopropanol phases of the serum lipid extract, but did not reach the values of the falsely operated animals. The indicators on the Garcia J.H. scale, Placing test, are restored as the content of LPO products in the heptane and isopropanol phases of the blood serum lipid extract decreases. Compared with citicoline, the use of MT led to an increase in the Garcia J.H. scale, the Placing test, and a less pronounced decrease in the content of ketodienes and conjugated trienes, Schiff bases and the heptane phase of diene conjugates, ketodienes and conjugated trienes, and Schiff bases in the isopropanol phase.

Conclusion. The results obtained indicate the neuroprotective effect of MT in the original rectal suppositories due to its LPO-limiting property.

Keywords: melatonin; citicoline; lipid peroxidation; acute experimental cerebral ischemia

For citation: Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Shishkova Yu.S., Boyko M.S.1, Fedosov A.A., Ageeva A.A. 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, Russian Journal)*. 2025; (4): 123–132. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.123-132

Author's contribution: research concept and design – Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Shishkova Yu.S.; collection and processing of material – Shelomentsev A.V., Ageeva A.A.; statistical processing of material – Shelomentsev A.V., Boyko M.S.; writing the text – Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Shishkova Yu.S., Boyko M.S., Fedosov A.A., Ageeva A.A., editing the text – Osikov M.V., Shelomentsev A.V., Ageeva A.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Alexey V. Shelomentsev, Assistant of the Department of Pathophysiology of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation, e-mail: avshelomenzew18@mail.ru

Information about the authors:

Osikov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Shelomentsev A.V., <https://orcid.org/0009-0002-1710-3922>

Shishkova Yu.S., <https://orcid.org/0000-0002-9221-7500>

Boyko M.S., <https://orcid.org/0000-0002-4046-2424>

Fedosov A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Ageeva A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3061-7621>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Received 03.07.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является серьезной медико-социальной проблемой, определяющей высокую смертность и инвалидизацию трудоспособного населения во всем мире [1]. В РФ на протяжении последних 5 лет ежегодно регистрируется 450 тыс. случаев инсульта в год, летальность составляет 20,7 %, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения патогенеза ИИ и разработки новых терапевтических стратегий [2]. Патогенез ИИ представлен сложным каскадом патохимических реакций в очаге ишемического повреждения головного мозга, включая глутаматергическую эксайтотоксичность, нейровоспаление и окислительный стресс [3]. Глутаматергическая эксайтотоксичность инициируется длительной и чрезмерной активацией рецепторов к глутамату, который избыточно синтезируется в очаге повреждения головного мозга в ответ на острую ишемию, приводя к дисфункции дыхательной цепи митохондрий с массивной генерацией активных форм кислорода (АФК) [4]. Гиперпродукция АФК усиливает ПОЛ мембран нейронов с образованием высокоактивных альдегидов, которые оказывают прямое цитотоксическое действие на нейроны очага ишемического повреждения головного мозга [5]. Глутаматергическая эксайтотоксичность и АФК через активацию микроглии и астроцитов приводят к избыточному синтезу провоспалительных цитокинов и инфильтрации очага ишемического повреждения нейтрофилами. Избыточное поступление нейтрофилов в очаг ишемического повреждения потенцирует генерацию АФК и индуцирует синтез матриксных металлопротеиназ, которые оказывают прямое повреждающее действие на нейроны [6]. Нейропротекция – один из ведущих подходов в терапии ИИ, включающий фармакологические и интервенционные методы, направленные на сохранение нейронов в зоне пенумбры при ИИ [7]. Однако обнадеживающие данные доклинических исследований и значительное число клинических исследований не смогли подтвердить эффективность потенциальных нейропротекторов, влияющих на несколько звеньев патогенеза ИИ [8]. Среди потенциальных нейропротекторов особый интерес представляет мелатонин (МТ), обладающий широким спектром эффектов, включая антиоксидантный, противовоспалительный и антиапоптотический, что делает его перспективным нейропротектором при ИИ [9]. Применение ректальных суппозиториев является альтернативным способом введения лекарственных средств. Продемонстрировано, что липофильная основа ректального суппозитория, обеспечивая его плавление при физиологической температуре те-

ла человека и выход действующего вещества в просвет прямой кишки с последующим всасыванием в системный кровоток [10]. Ректальные суппозитории с МТ могут служить эффективной альтернативой пероральным и парентеральным лекарственным формам современных нейропротекторов.

Цель исследования – изучить влияние мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозиториев на показатели перекисного окисления липидов сыворотки крови в динамике экспериментальной острой ишемии головного мозга.

Методика

Исследование выполнено на 40 половозрелых крысах-самцах Wistar массой 220–240 г в соответствии с требованиями Европейской конвенции по содержанию, уходу и использованию в эксперименте лабораторных животных и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 10.06.2024 г.) [11]. Животные методом простой рандомизации разделены на 4 группы: I группа ($n = 10$) – ложнооперированные; II группа ($n = 10$) – животные с ЭОИГМ; III группа ($n = 10$) – животные с ЭОИГМ в условиях применения оригинальных ректальных суппозиториев массой 100 мг, содержащих 2,5 мг МТ, каждые 24 часа на протяжении 7 суток (патент № 2819721 от 07.06.2024 г.); IV группа ($n = 10$) – животные с ЭОИГМ в условиях применения раствора цитиколина 100 мг/кг, вводимого внутривенно каждые 24 часа на протяжении 7 суток. Моделирование ЭОИГМ выполнялось по методу S.T. Chen [12]. Для анестезии применяли препарат «Золетил-100» (МНН: тилетамин гидрохлорид, Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг. Животным II–IV групп выполняли рассечение кожи и подлежащих мягких тканей между лобно-теменным и затылочно-лобным швами длиной до 2 см слева с формированием трепанационного отверстия диаметром 5 мм в левой теменной области черепа с помощью высокоточного бора. Рассекали твердую мозговую оболочку и выполняли одномоментную диатермокоагуляцию пиальных сосудов в проекции трепанационного отверстия с последующим ушиванием раны. Животным I группы выполняли все последовательные оперативные вмешательства без диатермокоагуляции пиальных сосудов.

Для верификации модели ЭОИГМ оценивали неврологический статус, ранее установленные данные доплерографической флоуметрии церебрального кровотока и гистологических срезов очага ишемического повреждения головного мозга [13].

Неврологический статус оценивали на 3-и и 7-е сутки исследования с помощью шкалы Garcia J.H. и Placing test (теста постановки лапки), результаты которых выражали в баллах [14, 15].

Содержание продуктов ПОЛ в липидном экстракте сыворотки крови животных оценивали с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода на спектрофотометре СФ-56 («ЛОМО-Спектр», Санкт-Петербург, Россия). Измеряли оптическую плотность в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови при 220 нм (содержание изолированных двойных связей), 232 нм (содержание диеновых конъюгатов – ДК), 278 нм (содержание кетодиенов и сопряженных триенов – КД и СТ), 400 нм (содержание оснований Шиффа – ОШ). Относительное содержание продуктов ПОЛ выражали в единицах индекса окисления (е.и.о.): E232/E220 (ДК), E278/E220 (КД и СТ) и E400/E220 (ОШ) [16, 17].

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 19 (США). Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q1; Q3)», где Me – медиана, Q1 и Q3 – значения нижнего и верхнего квартилей соответственно. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни при условии, что межгрупповые различия значимы по критерию Краскела – Уоллиса. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

При ЭОИГМ у животных клинически регистрировался очаговый прогрессирующий неврологический дефицит в виде правостороннего гемипареза, правосторонней гемигипестезии и статокоординаторных нарушений. На 3-и сутки при оценке неврологического статуса по сравнению с ложнооперированными животными фиксировалось значимое снижение баллов по шкале Garcia J.H. и Placing test в 2,4 раза; на 7-е сутки – соответственно в 4 и 5 раз (**табл. 1**). В динамике исследования у животных с ЭОИГМ на 7-е сутки по сравнению с 3-ми сутками регистрировалось значимое снижение баллов по шкале Garcia J.H. и Placing test.

При оценке содержания продуктов ПОЛ в липидном экстракте сыворотки крови животных с ЭОИГМ по сравнению с ложнооперированными животными на 3-и сутки регистрировалось значимое увеличение в гептановой и изопропанольной фазах содержания ДК соответственно в 24,3 и 88 раз, КД и СТ в 36 и 24 раза и ШО.

На 7-е сутки отмечалось значимое увеличение в гептановой и изопропанольной фазах содержания ДК соответственно в 3,2 и 4,4 раза, КД и СТ в 36 раз и 16 раз и ШО (**табл. 2**). В динамике ЭОИГМ на 7-е сутки по сравнению с 3-ми сутками фиксировалось значимое увеличение в гептановой и в изопропанольной фазах содержания ДК, КТ и СТ, ШО.

Применение суппозитория с МТ при ЭОИГМ приводило к изменению клинической картины: уменьшалась глубина правостороннего гемипареза, выраженность правосторонней гемигипестезии и статокоординаторных нарушений. На 3-и сутки по сравнению с животными с ЭОИГМ фиксировалось значимое увеличение баллов по шкале Garcia J.H. и Placing test в 1,5 раза; на 7-е сутки – соответственно в 3,3 раза и в 4,1 раза (**табл. 1**). В динамике исследования у животных, получавших МТ, на 7-е сутки по сравнению с 3-ми сутками, регистрировалось значимое увеличение баллов по шкале Garcia J.H. и по Placing test. На 3-и и 7-е сутки при оценке неврологического статуса у животных, получавших МТ, по сравнению с ложнооперированными животными, фиксировалось не значимое снижение баллов по шкале Garcia J.H. и по Placing test, что позволяет говорить только о частичном восстановлении неврологического дефицита в условиях применения МТ (**табл. 1**).

При оценке содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови животных, получавших суппозитории с МТ, по сравнению с животными с ЭОИГМ, на 3-и сутки фиксировалось значимое снижение в гептановой и изопропанольной фазах содержания ДК в 1,3 и 1,9 раза, КД и СТ в 1,8 и 1,3 раза, и ШО в 2 и 1,4 раза. На 7-е сутки отмечалось значимое снижение в гептановой и изопропанольной фазах содержания ДК соответственно в 1,5 и 3,8 раза, КД и СТ в 1,5 и 1,6 раза, и ШО в 1,8 и 1,3 раза (**табл. 2**). В динамике исследования у животных, получавших суппозитории с МТ, на 7-е сутки по сравнению с 3-ми сутками фиксировалось увеличение содержания ДК, КД и СТ, и уровня ШО в гептановой фазе, а также снижение содержания ДК и увеличение содержания КД и СТ, ШО в изопропанольной фазе (**табл. 2**).

Внутрибрюшинное введение цитиколина при ЭОИГМ клинически уменьшало глубину правостороннего гемипареза, выраженность правосторонней гемигипестезии и статокоординаторных нарушений. На 3-и сутки по сравнению с животными с ЭОИГМ значимые отличия по шкале Garcia J.H. отсутствовали, при этом отмечалось значимое увеличение баллов по Placing test в 1,5 раза. На 7-е сутки отмечалось увеличение баллов по шкале Garcia J.H. и по Placing test в 3,3 и 3 раза соответственно (**табл. 1**). У животных, получавших цитико-

Влияние мелатонина на неврологический статус при ЭОИГМ, (Me [Q₁; Q₃])**The effect of melatonin on neurological status in experimental acute cerebral ischemia, (Me [Q₁; Q₃])**

Показатели Indicators	Группа I Group I		Группа II Group II		Группа III Group III		Группа IV Group IV	
	3 сутки Day 3 (n = 10)	7 сутки Day 7 (n = 10)	3 сутки Day 3 (n = 10)	7 сутки Day 7 (n = 10)	3 сутки Day 3 (n = 10)	7 сутки Day 7 (n = 10)	3 сутки Day 3 (n = 10)	7 сутки Day 7 (n = 10)
Шкала Garcia J.H., баллы Garcia J.H. scale, points	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] **&	7,00 [6,00; 8,00] *\$	15,00 [11,00; 15,00] **\$
Шкала Placing test, баллы Placing test scale, points	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] **&	6,00 [6,00; 7,00] **	6,00 [5,00; 7,00] **\$

Примечание: * – значимые ($p < 0,05$), согласно критерию Манна – Уитни, различия с группой I на соответствующие сутки, # – с группой II на соответствующие сутки; \$ – с группой III на соответствующие сутки; & – отличия в группах между 3 и 7 сутками.

Note: * – significant ($p < 0,05$), according to the Mann – Whitney criterion, differences with group I on the corresponding day, # – with group II on the corresponding day; \$ – with group III on the corresponding day; & – differences in groups between 3 and 7 days.

лин, на 7-е сутки по сравнению с 3-ми сутками по шкале Garcia J.H. и по Placing test значимые различия не обнаружены (**табл. 1**).

На 3-и и 7-е сутки у животных, получавших цитиколин, по сравнению с ложнооперированными животными регистрировалось значимое снижение баллов по шкале Garcia J.H. и по Placing test, что позволяет говорить только о частичном восстановлении неврологического дефицита в условиях применения цитиколина (**табл. 1**).

При оценке содержания продуктов ПОЛ сыворотки крови у животных, получавших цитиколин, по сравнению с животными с ЭОИГМ на 3-и сутки регистрировалось значимое снижение содержания ДК в 1,8 и 3,9 раза, КД и СТ в 3,6 и 1,9 раза, ШО в 3 и 2,2 раза в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта соответственно. На 7-е сутки – значимое снижение содержания ДК в 1,8 и 3,8 раза, КД и СТ в 3,3 и в 2,4 раза, ШО в 3 и в 2,7 раза в гептановой и изопропанольной фазах соответственно. В динамике наблюдения у животных, получавших цитиколин, на 7-е сутки по сравнению с 3-ми, регистрировалось значимое повышение содержания ДК, КД и СТ, ШО (**табл. 2**).

Сравнительный анализ влияния МТ с цитиколином на неврологический статус при ЭОИГМ выявил значимые различия на 3-и сутки: у животных, получавших МТ, по сравнению с животными, получавшими цитиколин, баллы по шкале Garcia J.H. были выше в 1,6 раза,

по Placing test разница отсутствовала; на 7-е сутки баллы по шкале Garcia J.H. значимо не отличались, однако фиксировалось повышение баллов по Placing test в 1,4 раза (**табл. 1**).

При исследовании содержания продуктов ПОЛ в плазме крови животных, получавших МТ, по сравнению с животными, получавшими цитиколин, на 3-и сутки регистрировалось увеличение в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови содержания ДК в 1,4 и 2,1 раза, КД и СТ в 2 и 1,5 раза, ШО в 1,5 и 1,6 раза соответственно; на 7-е сутки – значимое увеличение в гептановой фазе содержания ДК в 1,2 раза, в изопропанольной и гептановых фазах содержания КД и СТ в 2,1 и 1,5 раза, ШО в 1,7 и 2 раза соответственно (**табл. 2**).

Проведен корреляционный анализ между содержанием продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови и неврологическим статусом по шкале Garcia J.H., Placing test на фоне применения оригинальных ректальных суппозиторий с МТ при ЭОИГМ (**табл. 3**). Установлено наличие отрицательных корреляционных связей.

Обсуждение

Полагаем, что одномоментная диатермокоагуляция пиальных сосудов головного мозга приводит к критическому снижению церебрального кровотока и активации

Таблица 2 / Table 2

Влияние мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозиториев на содержание продуктов ПОЛ в липидном экстракте сыворотки при ЭОИГМ (Ме [Q1; Q3])

The effect of melatonin in the original rectal suppositories on the content of LPO products in serum lipid extract in experimental acute cerebral ischemia, (Me [Q1; Q3])

Показатели Indicators	Группа I Group I		Группа II Group II		Группа III Group III		Группа IV Group IV	
	3 сутки Day 3 (n = 10)	7 сутки Day 7 (n = 10)	3 сутки Day 3 (n = 10)	7 сутки Day 7 (n = 10)	3 сутки Day 3 (n = 10)	7 сутки Day 7 (n = 10)	3 сутки Day 3 (n = 10)	7 сутки Day 7 (n = 10)
ДК (г), е.и.о. Diene conjugates (h), u.o.i.	0,03 [0,03; 0,03]	0,04 [0,04; 0,04]	0,79 [0,79; 0,81] *	0,97 [0,96; 1,02] *&	0,61 [0,59; 0,61] **	0,64 [0,63; 0,65] **&	0,43 [0,43; 0,44] **\$	0,52 [0,52; 0,53] **\$&
КД и СТ (г), е.и.о. Ketodienes and conjugate trienes (h), u.o.i.	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	0,22 [0,21; 0,23] *	0,36 [0,35; 0,36] *&	0,12 [0,11; 0,13] **	0,24 [0,24; 0,24] **&	0,06 [0,05; 0,06] **\$	0,11 [0,11; 0,12] **\$&
Schiff bases (h), u.o.i.	0,00 [0,00; 0,00]	0,01 [0,01; 0,01]	0,24 [0,21; 0,27] *	0,45 [0,43; 0,46] *&	0,12 [0,11; 0,12] **	0,25 [0,24; 0,26] **&	0,08 [0,07; 0,08] **\$	0,15 [0,14; 0,16] **\$&
ДК (и), е.и.о. Diene conjugates (i), u.o.i.	0,02 [0,02; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	0,62 [0,62; 0,65] *	0,88 [0,87; 0,88] *&	0,33 [0,32; 0,34] **	0,23 [0,22; 0,23] **&	0,16 [0,16; 0,17] **\$	0,23 [0,21; 0,24] **&
КД и СТ (и), е.и.о. Ketodienes and conjugate trienes (i), u.o.i.	0,03 [0,02; 0,03]	0,02 [0,01; 0,02]	0,29 [0,27; 0,31] *	0,48 [0,47; 0,49] *&	0,22 [0,22; 0,22] **	0,30 [0,29; 0,30] **&	0,15 [0,14; 0,15] **\$	0,20 [0,19; 0,21] **\$&
ШО (и), е.и.о. Schiff bases (i), u.o.i.	0,01 [0,01; 0,02]	0,02 [0,01; 0,02]	0,11 [0,11; 0,12] *	0,32 [0,32; 0,33] *&	0,08 [0,08; 0,09] **	0,24 [0,23; 0,24] **&	0,05 [0,04; 0,05] **\$	0,12 [0,11; 0,12] **\$&

Примечание: г – гептановая фаза, и – изопропанольная фаза; * – значимые ($p < 0,05$) различия с группой I, (согласно критерию Манна-Уитни), # – с группой II на соответствующие сутки; \$ – с группой III на соответствующие сутки; & – отличия в группах между 3-ми и 7-ми сутками.

Note: h – heptane phase, i – isopropanol phase; u.o.i. – units of the oxidation index, * – significant ($p < 0.05$), according to the Mann-Whitney criterion, differences with group I, # – with group II on the corresponding day; \$ – with group III on the corresponding day; & – differences in groups between 3 and 7 days.

окислительного стресса, обусловленного дисфункцией дыхательной цепи митохондрий нейронов с последующей утечкой электронов и образованием АФК, которые способны взаимодействовать с основными структурными компонентами нейронов (липидами, белками, нуклеиновыми кислотами) в очаге ишемического повреждения головного мозга [18]. АФК, взаимодействуя с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) мембран нейронов, образуют липидные радикалы, которые вызывают перегруппировку двойных связей в молекуле ПНЖК с последующим формированием ДК. Липидные радикалы запускают цепную реакцию ПОЛ с образованием КД и СТ, представляющих собой вторичные продукты ПОЛ, содержащие кетогруппы и системы сопряженных двойных связей. Конечные продукты ПОЛ – малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненаль, взаимодействуя с аминокислотами белков, нуклеиновых кислот и фосфолипидов, приводят к образованию ШО. Первичные и вторичные продукты ПОЛ (ДК, КД и СТ) способны оказывать прямое цитотоксическое влияние на нейроны в зоне пенумбры, приводя к их гибели и расширению ядра инфаркта головного мозга, и, как следствие, усугублению тяжести

неврологического дефицита. АФК посредством активации матриксных металлопротеиназ приводят к снижению синтеза и разрушению белков плотных контактов эндотелиоцитов (окклюдинов и зоннулинов), тем самым повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, с последующим выходом продуктов ПОЛ в плазму крови, что в совокупности может служить основанием для использования их в качестве биомаркеров, отражающих степень тяжести ишемического повреждения головного мозга [19, 20]. Таким образом, окислительный стресс, являясь одним из ведущих механизмов патогенеза ИИ, может служить ключевой мишенью для нейропротекторной терапии.

В проведенном нами исследовании продемонстрировано, что применение МТ в составе оригинальных ректальных суппозиториев при ЭОИГМ приводило к повышению баллов по шкале Garcia J.H. на 3-и сутки и по Placing test на 7-е сутки в сравнении с раствором цитиколина. Однако снижение содержания продуктов ПОЛ липидного экстракта сыворотки крови в условиях применения МТ в составе ректальных суппозиториев менее выражено, чем при применении раствора цити-

Таблица 3 / Table 3

Корреляция между содержанием продуктов ПОЛ в сыворотке крови и показателями неврологического статуса на фоне применения оригинальных ректальных суппозиториев с МТ при ЭОИГМ.

Correlation between the content of LPO products in blood serum and indicators of neurological status against the background of the use of original rectal suppositories with melatonin in experimental acute cerebral ischemia

Показатели Indicators	ДК (г) е.и.о Diene conjugates (h), u.o.i.	КД и СТ (г) е.и.о Ketodienes and conjugate trienes (h), u.o.i.	ШО (г) е.и.о Schiff bases (h), u.o.i.	ДК (и) е.и.о Diene conjugates (i), u.o.i.	КД и СТ (и) е.и.о Ketodienes and conjugate trienes (i), u.o.i.	ШО (и) е.и.о Schiff bases (i), u.o.i.
Шкала Garcia J.H., баллы Garcia J.H. scale, points	$\rho = -0,72$	$\rho = -0,81$	$\rho = -0,81$	$\rho = -0,83$	$\rho = -0,76$	$\rho = -0,77$
Шкала Placing test, баллы Placing test scale, points	$\rho = -0,68$	$\rho = -0,59$	$\rho = -0,63$	$\rho = -0,62$	$\rho = -0,61$	$\rho = -0,67$

Примечание: Приведены статистически значимые значения коэффициента корреляции Спирмена (ρ) с показателями неврологического статуса при болезни; г – гептановая фаза, и – изопропанольная фаза.

Note: Statistically significant values of Spearman’s correlation coefficient (ρ) with indicators of the neurological status of the disease are given; h – heptane phase, i – isopraponol phase; u.o.i. – units of the oxidation index.

колина по всем фракциям в гептановой и изопропанольной фазах (кроме содержания ДК в изопропанольной фазе). Полагаем, что данные изменения могут быть связаны с плейотропными эффектами МТ в составе оригинальных ректальных суппозиториях, включая ПОЛ-ограничивающий, противовоспалительный, антиапоптотический эффекты и его высокой биодоступностью. Показано, что биодоступность МТ в составе ректальных суппозиториях превышала биодоступность других лекарственных форм МТ, что может быть обусловлено его липофильными свойствами, обеспечивающими быстрое и полное проникновение МТ через слизистую оболочку прямой кишки в общий кровоток [21]. Транспорт МТ в кровотоке осуществляется посредством его обратимого связывания с альбумином [22]. МТ, обладая относительно низкой молекулярной массой и высокой степенью растворимости в липидах, способен беспрепятственно проникать через гематоэнцефалический барьер головного мозга и распространяться по центральной нервной системе [23, 24]. МТ, взаимодействуя с АФК, такими как гидроксильный радикал и супероксид-анион-радикал, приводит к их инактивации, тем самым ингибируя окислительный стресс. Кроме того, МТ способен ингибировать митоген-активируемую протеинкиназу и повышать активацию компонентов антиоксидантной системы (в частности, системы Nrf2/НО-1/Trx), а также посредством собственных метаболитов (6-гидроксимелатонин, N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин, N1-ацетил-5-метоксикинурамин) ингибировать окислительный стресс путем их прямого связывания с АФК [25, 26]. Противовоспалительный эффект МТ может быть связан с активацией пути STAT-6, который приводит к усилению синтеза белка STAT-6 и снижению синтеза провоспалительных цитокинов (IL-4) в очаге ишемического повреждения головного мозга. Также было продемонстрировано, что МТ ингибирует апоптоз нейронов в области пенумбры через фактор транскрипции

STAT-3, активация которого опосредована тирозинкиназой. Усиленный синтез STAT-3 приводит к ингибированию внешнего и внутреннего пути апоптоза нейронов [27]. Цитиколин представляет собой экзогенную форму цитидин-5-дифосфохолина, обладающую мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектом. Мембраностабилизирующий эффект обусловлен подавлением активности фосфолипазы А2 с последующим восстановлением арахидоновой кислоты и фосфатидилохолина, а также стабилизацией клеточной мембраны и мембраны митохондрий. Кроме того, цитиколин способен увеличивать содержание α -токоферола в клеточной мембране и снижать образование гидроперекисей жирных кислот, обуславливая его антиоксидантное действие [28].

Выводы

1. При ЭОИГМ на 3-и и 7-е сутки регистрировался неврологический дефицит по шкале Garcia J.H., Placing test, а в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови увеличивалось содержание ДК, КД и СТ, ШО.

2. В динамике ЭОИГМ применение оригинальных ректальных суппозиториях с МТ приводило к повышению показателей по шкале Garcia J.H., Placing test и снижению содержания ДК, КД и СТ, ШО в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови, но не достигало показателей ложнооперированных животных. Отмечается восстановление показателей по шкале Garcia J.H., Placing test по мере уменьшения содержания продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови.

3. В динамике ЭОИГМ применение МТ в составе оригинальных ректальных суппозиториях по сравнению с раствором цитиколина приводило к повышению показателей по шкале Garcia J.H., Placing test и менее выраженному снижению содержания в изопропанольной фазе КТ и СТ, ШО и гептановой фазе ДК, КТ и СТ, ШО.

Литература

(п.п. 1; 3-7; 9-12; 14-15; 18-22; 25-27 см. References)

2. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виницкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023; 123(8-2): 5-15. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>
8. Кулеш А.А. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13(4): 94-102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-94-102>
13. Осиков М.В., Бойко М.С., Шеломенцев А.В., Макейкина И.А. Нейропротективный эффект мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозиториях при экспериментальной острой ишемии головного мозга у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 179(4): 431-6. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-179-4-431-436>
16. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии*. 1991; 37(4): 92-3.

17. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В., Фомина Н.В., Терентьев А.А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Патент RU 2524667 С1, 2014.
23. Евсюкова И.И. Роль мелатонина в пренатальном онтогенезе. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2021; 57(1): 33–43. <https://doi.org/10.31857/S0044452921010022>
24. Канарский М.М., Некрасова Ю.Ю., Курова Н.А., Редкин И.В. Механизмы регуляции циркадианных ритмов у человека. *Физиология человека*. 2022; 48(3): 328-39. <https://doi.org/10.1134/s0362119722020098>
28. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(11): 78-85. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611178-85>

References

1. Feigin V.L., Norrving M.B.B., Martins S., Sacco R.L., Hacke W., et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022; 17(1): 18-29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
2. Ignatyeva V.I., Voznyuk I.A., Shamalov N.A., Reznik A.V., Vinitskiy A.A., Derkach E.V. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023; 123(8 2):5 15. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825> (In Russian)
3. Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon*. 2023; 9(7): e17972. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17972>
4. Shen Z., Xiang M., Chen C., Ding F., Wang Y., Shang C., et al. Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 151: 113125. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113125>
5. Elsayed W.A., Mesallam E.H., El-Serafy D., Tamer. The relationship between oxidative stress and acute ischemic stroke severity and functional outcome. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020; 56(1): 74. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00206-y>
6. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beyram R. et al. Neuroinflammation: friend and foe in ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019; 16: 142. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>
7. Ghosi S., Reda A., Varney J., Elhavari A.S., Shah J. et al. Neuroprotection in acute ischemic stroke: combating the consequences of the biology of nature. *Front. Neurol*. 2022; 13: 870141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.870141>
8. Kulesh A.A. Neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke. *Nevrologiya. neyropsikhiatriya. psikhosomatika*. 2021; 13(4): 94–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-94-102> (In Russian)
9. Tozihhi M., Shademan B., Youssef H., Avci K.B., Nurazaryan A., et al. Melatonin: a promising neuroprotector in ischemic-reperfusion injury of the brain. *Front. Aging and neuroscience*. 2023; 15:1227513. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1227513>
10. Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulation. *Front. Pharmacol*. 2019; 10: 1196. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01196>
11. Parliament, European & Council, European. 2010. DIRECTIVE 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. *EU Official Journal*. L276
12. Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L. Maricq H., Balentine J.D. A model of focal ischemic stroke in the rat: Reproducible extensive cortical infarction. *Stroke*. 1986; 17(4): 738-43. <https://doi.org/10.1161/01.str.17.4.738>
13. Osikov M.V., Boyko M.S., Shelomentsev A.V., Makeikina I.A. Neuroprotective effect of melatonin in original rectal suppositories in experimental acute cerebral ischemia in rats. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 4: 431-6. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-179-4-431-436> (In Russian)
14. Garcia J.H. Early reperfusion as a rationale form of therapy in ischemic stroke. *Revista de Neurologia*. 1995; 23(123): 1067-73.
15. Schallert T., Woodlee M.T. Orienting and Placing. In: Whishaw I.Q., Kolb B., eds. *The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests*. online ed. New York: Oxford Academic; 2004; 129-40. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195162851.003.0012>
16. Lvovskaya E.I., Volchegorsky I.A., Shemyakov S.E., Lifshits R.I. Spectrophotometric determination of the end products of lipid peroxidation. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*. 1991; 37(4): 92-3 (In Russian)
17. Fomina M.A., Abalenikhina Ju.V., Fomina N.V., Terent'ev A.A. A method for complex assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids. Patent 2524667 C1, RF 2014 (In Russian)
18. Gao L., Peng L., Wang J., Zhang J.H., Xia Y. Mitochondrial stress: A key role of neuroinflammation in stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2024; 21(1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03033-7>
19. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019; 316(2): 135-153. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
20. Qin C., Yang S., Chu Y.H., Zhang H., Pang X.W., Chen L., et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022; 7(1): 215. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01064-1>
21. Zetner D., Andersen L.P.H., Alder R., Jessen M.L., Tolstrup A., Rosenberg J. Pharmacokinetics and safety of intravenous, intravesical, rectal, transdermal, and vaginal melatonin in healthy female volunteers: A cross-over study. *Pharmacology*. 2021; 106(3-4): 169-76. <https://doi.org/10.1159/000510252>
22. Liu L., Labani N., Cecon E., Jockers R., Zawilska J.B. Melatonin target proteins: Too many or not enough? *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 791. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00791>

23. Evsyukova I.I. The role of melatonin in prenatal ontogenesis. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2021. 57(1) 33–43. <https://doi.org/10.31857/S0044452921010022> (In Russian)
24. Kanarsky M.M., Nekrasova Yu.Y., Kurova N.A., Redkin I.V. Mechanisms of regulation of circadian rhythms in humans. *Fiziologiya cheloveka*. 2022. 48(3): 328–39. <https://doi.org/10.1134/s0362119722020098> (In Russian)
25. Wang J., Gao S., Lenahan C., Gu Y., Wang X., Fang Y., et al. Melatonin as an antioxidant in stroke: an updated review. *Aging Dis*. 2022; 13(6): 1823–44. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0405>
26. Kiliç E., Çağlayan B., Çağlar Beker M. The physiological and pharmacological role of melatonin in the pathophysiological components of cellular damage after ischemic stroke. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(SI-2): 1655–64. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-32>
27. Tozihi M., Shademan B., Yusef H., Avci K.B., Nurazaryan A., et al. Melatonin: a promising neuroprotector in ischemic reperfusion injury of the brain. *Front. Aging and neuroscience*. 2023; 15: 1227513. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1227513>
28. Solovyeva E.Yu., Karneev A.N., Chekanov A.V., Baranova O.A. Individual and combined antioxidant effects of citicoline and ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116(11): 78–85. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611178-85> (In Russian)

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович, доктор мед. наук, проф., проф. РАН, зав. каф. патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; начальник отдела научной работы, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», e-mail: osikovmv@susmu.su

Шеломенцев Алексей Викторович, ассистент каф. патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-невролог отделения специалистов терапевтического профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн»;

Шишкова Юлия Сергеевна, доктор мед. наук, проф., проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Бойко Маргарита Сергеевна, канд. мед. наук, доцент каф. патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Федосов Алексей Анатольевич, канд. мед. наук, доцент, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»;

Агеева Анна Алексеевна, канд. мед. наук, доцент каф. патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.