

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА PER RECTUM ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М. В. Осиков^{1,2}, А. В. Шеломенцев^{1,3}✉, М. С. Бойко¹, Ю. С. Шишкова¹, А. А. Федосов⁴¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия² Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия³ Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, Челябинск, Россия⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

При лечении ишемического инсульта (ИИ) мелатонин (МТ) может быть перспективным нейропротектором с плейотропным механизмом действия. Цель исследования — *in vivo* изучить влияние МТ в составе оригинальных ректальных суппозиториях (РС) на неврологический статус (НС) и микроциркуляцию в очаге повреждения при экспериментальной острой ишемии головного мозга (ЭОИГМ). 30 крыс разделили на три группы по 10 особей: 1) ложнопериоперированные (ЛО); 2) особи с ЭОИГМ; 3) особи с ЭОИГМ, получающие оригинальные РС с МТ на протяжении 7 суток. Животным групп 2 и 3 моделировали ЭОИГМ по модифицированной методике Chen S. T., et al. На 3 и 7 сутки оценивали НС по шкалам Garcia J. H., Placing test, Bederson test и показатель микроциркуляции (ПМ) в очаге повреждения головного мозга методом лазерной флуометрии. У животных с ЭОИГМ по сравнению с ЛО на 3 сутки зафиксировано значимое снижение баллов по шкале Garcia на 58,3% ($p = 0,001$), по Placing test — на 57,9% ($p = 0,002$), увеличение баллов по Bederson test; на 7 сутки зафиксировано значимое снижение баллов по шкале Garcia J. H. на 75% ($p < 0,001$), по Placing test — на 78,9% ($p < 0,001$), увеличение баллов по Bederson test. ПМ на 3 сутки снизился на 30% ($p = 0,02$), на 7 сутки — на 38% ($p = 0,005$). Применение РС с МТ приводило к восстановлению неврологического дефицита в виде значимого увеличения баллов на 3 сутки по шкале Garcia на 53,3% ($p = 0,008$), по Placing test — на 50% ($p = 0,016$) и снижения баллов по Bederson test на 50% ($p = 0,029$); на 7 сутки фиксировали значимое увеличение баллов по шкале Garcia J. H. на 233% ($p < 0,0001$), по Placing test — на 325% ($p < 0,0001$) и снижение баллов по Bederson test на 100% ($p < 0,0001$). ПМ на 3 сутки повысился на 12,5% ($p = 0,016$), на 7 сутки на 43,9% ($p = 0,005$). Установлено, что уменьшение неврологического дефицита у животных с ЭОИГМ в условиях применения РС с МТ ассоциировано с повышением ПМ в очаге ишемического повреждения головного мозга. Таким образом, частичное восстановление НС в условиях применения РС с МТ при ЭОИГМ обусловлено его вазоактивными свойствами.

Ключевые слова: мелатонин, ректальные суппозитории, ишемический инсульт**Вклад авторов:** М. В. Осиков — концепция и дизайн исследования, редактирование и утверждение рукописи; А. В. Шеломенцев — сбор данных, обзор литературы, анализ и интерпретация результатов; М. С. Бойко — статистический анализ; Ю. С. Шишкова, А. А. Федосов — редактирование рукописи.**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 10 июня 2024 г.). Условия содержания животных и работы с ними соответствовали руководству ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) и правилам работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ECC и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.✉ **Для корреспонденции:** Шеломенцев Алексей Викторович
ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454092, Россия; avschelomenzew18@mail.ru**Статья получена:** 24.06.2025 **Статья принята к печати:** 21.07.2025 **Опубликована онлайн:** 26.07.2025**DOI:** 10.24075/vrgmu.2025.035**Авторские права:** © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

EFFICACY OF USING MELATONIN PER RECTUM FOR EXPERIMENTAL ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

Osikov MV^{1,2}, Shelomentsev AV^{1,3}✉, Boyko MS¹, Shishkova YuS¹, Fedosov AA⁴¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia³ Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans, Chelyabinsk, Russia⁴ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

With limited efficacy and safety of the methods to treat ischemic stroke (IS), melatonin (MT) can be considered a promising neuroprotective agent having a pleiotropic mechanism of action. The study aimed to assess the effect of MT contained in original rectal suppositories on the neurological status and microcirculation in the injury focus in experimental acute cerebral ischemia (EACI) *in vivo*. A total of 30 sexually mature rats were divided into three groups, 10 animals per group: sham-operated (SO) animals; animals with EACI; animals with EACI receiving original rectal suppositories weighing 100 mg with 2.5 mg of melatonin (MT) throughout 7 days. On days 3 and 7, neurological status was assessed using the Garcia JH score, Placing test, Bederson test; microcirculation rate (MR) was assessed in the brain injury focus by laser flowmetry. A significant decrease in the Garcia JH scores by 58.3% ($p = 0.001$), Placing Test scores by 57.9% ($p = 0.002$), along with the significant increase in the Bederson Test scores in animals with EACI compared to SO animals was reported on day 3; the significant decrease in the Garcia JH scores by 75% ($p < 0.001$), Placing Test scores by 78.9% ($p < 0.001$) and the significant increase in the Bederson Test scores were reported on day 7. MR decreased by 30% on day 3 ($p = 0.02$), by 38% on day 7 ($p = 0.005$). The use of the MT-based rectal suppositories resulted in the neurological deficit restoration in the form of the significant increase in the Garcia JH scores by 53.3% ($p = 0.008$), Placing Test scores by 50% ($p = 0.016$) and the significant decrease in the Bederson Test scores by 50% ($p = 0.029$) on day 3; on day 7, the significant increase in the Garcia JH scores by 233% ($p < 0.0001$), Placing Test scores by 325% ($p < 0.0001$) and the significant decrease in the Bederson Test scores by 100% ($p < 0.0001$) were reported. MR increased by 12.5% on day 3 ($p = 0.016$), by 43.9% on day 7 ($p = 0.005$). The correlation analysis revealed the association between the neurological status and MR values: the neurological deficit improvement in animals with EACI in the context of receiving the MT-based rectal suppositories was associated with the MR increase in the ischemic focus in the brain. Thus, partial neurological status restoration in the context of using the MT-based rectal suppositories for EACI resulted from the MT vasoactive properties, which was reflected in the MR increase in the ischemic focus in the brain.

Keywords: melatonin, rectal suppositories, ischemic stroke**Author contribution:** Osikov MV — study concept and design, manuscript editing and approval; Shelomentsev AV — data acquisition, literature review, analysis and interpretation of the results; Boyko MS — statistical analysis; Shishkova YuS, Fedosov AA — manuscript editing.**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 5 dated 10 June 2024). Animals were kept and handled in accordance with the ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines and animal handling principles based on the provisions of the Declaration of Helsinki and the guidelines contained in the EU Council Directive 86/609/ECC and the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.✉ **Correspondence should be addressed:** Alexey V. Shelomentsev
Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia; avschelomenzew18@mail.ru**Received:** 24.06.2025 **Accepted:** 21.07.2025 **Published online:** 26.07.2025**DOI:** 10.24075/brsmu.2025.035**Copyright:** © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

В настоящее время ишемический инсульт (ИИ) занимает второе место среди причин смертности и третье место среди причин инвалидизации населения в мире [1]. В РФ ежегодно регистрируется более 450 тыс. случаев инсульта в год, при этом летальность варьирует от 17,6 до 20,7% [2]. Патогенез ИИ многофакторный и включает такие механизмы, как нейровоспаление, глутаматергическая эксайтотоксичность и окислительный стресс, приводящие к гибели нейронов в очаге ишемического повреждения [3]. Существующие патогенетические подходы в лечении ИИ демонстрируют ограниченную эффективность и безопасность в связи с наличием узкого терапевтического окна, высокого риска геморрагической трансформации, низкой проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для нейропротекторов, а также наличием скудных представлений о их фармакокинетике и достаточно частых побочных эффектах, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических стратегий, направленных на нейропротекцию [4]. В связи с этим интерес представляет мелатонин (МТ), обладающий плейотропными эффектами, включая антиоксидантный, противовоспалительный, вазоактивный, антиапоптотический [5–7]. В ряде работ продемонстрировано нейропротективное действие МТ при ИИ, реализующееся посредством прямого его связывания со свободными радикалами, повышения активности ключевых антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, каталазы), ингибирования каспазы-3 и пути NF- κ B, а также снижения экспрессии AQP4 и усиления синтеза SIRT-1 в очаге ишемического повреждения головного мозга и как следствие уменьшения объема инфаркта головного мозга с последующим улучшением неврологического дефицита [8–10]. Однако применение МТ как потенциального нейропротектора в виде пероральных лекарственных форм может быть существенно ограничено постинсультной дисфагией, которая наблюдается в 81% случаев у пациентов, перенесших ИИ [11]. Альтернативное применение инъекционных лекарственных форм позволяет обойти проблему постинсультной дисфагии, однако сопряжено с постоянной ретравматизацией пациента при выполнении инъекций, высоким риском микробной контаминации и др. [12]. Ректальные суппозитории с МТ представляют собой перспективную лекарственную форму, обеспечивающую атравматичный путь введения и низкий риск микробной контаминации. В РФ отсутствуют разрешенные ректальные лекарственные формы с МТ, предназначенные для нейропротекторной терапии ИИ, которые могли бы эффективно доставлять лекарственное средство и оказывать системное воздействие на очаг ишемического повреждения головного мозга, минимизируя риск травматизации и инфекционных осложнений. В связи с потенциальными преимуществами атравматичного пути введения и низкого риска инфекционных осложнений актуальны разработка и изучение ректальных суппозитория с МТ при ИИ. Цель исследования — в экспериментальных условиях *in vivo* изучить влияние мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозитория на неврологический статус и микроциркуляцию в очаге ишемического повреждения головного мозга при экспериментальной острой ишемии головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполняли на 30 половозрелых крысах — самцах линии Wistar массой 220–240 г, полученных из экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО

ЮУГМУ Минздрава России, в весенне-летний период. Животных содержали при естественном освещении, температуре 20–22 °C и относительной влажности воздуха 60–70%. Методом простой рандомизации всех крыс разделили на три группы по 10 особей: группа 1 — ложнооперированные животные (ЛО), группа 2 — животные с экспериментальной острой ишемией головного мозга (ЭОИГМ), группа 3 — животные с ЭОИГМ, которым вводили оригинальные ректальные суппозитории массой 100 мг, содержащие 2,5 мг МТ, каждые 24 ч на протяжении 7 суток [13].

Моделирование ЭОИГМ выполняли с использованием модифицированной методики на основе метода Chen S. T. под комбинированным золетил-ксилазиновым наркозом [14, 15]. Животным групп 2 и 3 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 (20 000 об./мин) под постоянным ирригационным охлаждением. Производили селективную диатермокоагуляцию пияльных сосудов головного мозга (15 В, 3 с) в зоне коркового представительства средней мозговой артерии под операционным микроскопом при увеличении $\times 10$. Все методические аспекты исследования соответствовали современным стандартам экспериментального моделирования церебральной ишемии [16, 17]. Животным группы 1 выполняли все последовательные оперативные вмешательства, исключая селективную диатермокоагуляцию пияльных сосудов головного мозга.

Из дальнейшего исследования было исключено три особи (две из группы 2 и одна из группы 3), погибшие в первые 6 ч после оперативного вмешательства. Таким образом, было сформировано три группы животных: группа 1 ($n = 10$), группа 2 ($n = 8$), группа 3 ($n = 9$).

На 3 и 7 сутки во всех группах оценивали неврологический статус с помощью шкалы Garcia J. H., Placing test, Bederson test [18, 19, 20]. Результаты каждого отдельного теста выражали в виде баллов.

Микроциркуляцию в очаге ишемического повреждения головного мозга оценивали методом лазерной доплеровской флуометрии в течение 5 мин с использованием прибора «ЛААК — 01» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Показатели обрабатывали с помощью комплекта программ ООО «Лазма» (Россия) и рассчитывали ПМ по формуле: $PM = N_{\text{эр}} + V_{\text{ср}}$, где $N_{\text{эр}}$ — концентрация эритроцитов в зондируемом объеме тканей, $V_{\text{ср}}$ — усредненная скорость эритроцитов. Величину ПМ выражали в перфузионных единицах (пф. ед).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19. Для оценки нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро–Уилка. Поскольку большинство исследуемых параметров не подчинялось нормальному закону распределения, анализ проводили с помощью непараметрических методов. Для межгрупповых сравнений использовали критерий Краскела–Уолиса (при сравнении трех и более групп), U -критерий Манна–Уитни (для попарного сравнения групп). При оценке внутригрупповой динамики (сравнение показателей на 3-й и 7-е сутки) применяли парный критерий Вилкоксона (для связанных выборок), для анализа корреляционных взаимосвязей — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиля (Q_1 ; Q_3). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1. Влияние МТ на неврологический статус при ЭОИГМ (Ме [Q₁; Q₃])

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	3 сутки (n = 10)	7 сутки (n = 10)	3 сутки (n = 8)	7 сутки (n = 8)	3 сутки (n = 9)	7 сутки (n = 9)
Шкала Garcia, 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] *#&
Placing test, балл	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 1 ($p < 0,05$), # — по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$); & — значимые различия согласно критерию Уилкоксона между 3 и 7 сутками в одной группе ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При ЭОИГМ на 3 и 7 сутки регистрировали очаговый неврологический дефицит в виде правостороннего гемипареза, статолокомоторных нарушений. У животных с ЭОИГМ по сравнению с ЛО фиксировали значимое снижение баллов по шкале Garcia J. H. на 58,3% ($p = 0,001$), по Placing test — на 57,9% ($p = 0,002$) и значимое увеличение баллов по Bederson test; на 7 сутки фиксировали значимое снижение баллов по шкале Garcia J. H. на 75% ($p < 0,001$), по Placing test — на 78,9% ($p < 0,001$) и значимое увеличение баллов по Bederson test. У животных с ЭОИГМ на 7 сутки в сравнении с 3 сутками регистрировали значимое снижение баллов по шкале Garcia J. H. на 40% ($p = 0,008$), Placing test — на 50,0% ($p = 0,003$), значимое увеличение баллов по Bederson test — на 100% ($p = 0,001$) (табл. 1).

При исследовании микроциркуляции у животных с ЭОИГМ по сравнению с ЛО ПМ на 3 сутки снижался на 30% ($p = 0,02$), на 7 сутки на 38% ($p = 0,005$). У животных с ЭОИГМ 7 сутки по сравнению с 3 сутками фиксировалось значимое снижение ПМ на 11% ($p = 0,03$) (табл. 2).

Таким образом, у животных с ЭОИГМ на 3 и 7 сутки были зарегистрированы очаговый неврологический дефицит и снижение церебрального кровотока в очаге ишемического повреждения головного мозга, что подтверждалось значимым снижением баллов по шкале Garcia J. H., Placing test и увеличением баллов по Bederson test, а также снижением ПМ.

Применение ректальных суппозитория с МТ на 3 и 7 сутки приводило к уменьшению глубины правостороннего гемипареза и статолокомоторных нарушений. У животных, получавших МТ, по сравнению с животными с ЭОИГМ на 3 сутки регистрировалось значимое увеличение баллов по шкале Garcia J. H. на 53,3% ($p = 0,008$), по Placing test на 50% ($p = 0,016$) и значимое снижение баллов по Bederson test на 50% ($p = 0,029$); на 7 сутки фиксировалось значимое увеличение баллов по шкале Garcia J. H. на 233% ($p < 0,0001$), по Placing test на 325% ($p < 0,0001$) и значимое снижение баллов по Bederson test на 100% ($p < 0,0001$). При введении МТ на 7 сутки, по сравнению с введением на

3 сутки, у животных регистрировалось значимое увеличение баллов по шкале Garcia J. H. на 30,4% ($p = 0,004$), Placing test на 41,7% ($p = 0,002$), значимое снижение баллов по Bederson test на — 100% ($p = 0,003$) (табл. 1).

При оценке микроциркуляции у животных, получавших МТ, по сравнению с животными с ЭОИГМ ПМ на 3 сутки повышался на 12,5% ($p = 0,016$), на 7 сутки на 43,9% ($p = 0,005$). При введении МТ 7 сутки по сравнению с 3 сутками у животных фиксировали значимое повышение ПМ на 13,8% ($p = 0,028$) (табл. 2).

У животных, получавших МТ, по сравнению с ЛО на 3 сутки было зафиксировано снижение баллов по шкале Garcia J. H. на 36,1% ($p < 0,001$), по Placing test — на 36,8% ($p < 0,001$) и значимое увеличение баллов по Bederson test — на 100% ($p = 0,002$); на 7 сутки снижение баллов по шкале Garcia J. H. — на 16,7% ($p < 0,008$), по Placing test на 10,5% ($p < 0,038$) и значимое увеличение баллов по Bederson test на 0% ($p = 0,157$) (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ результатов по шкале Garcia J. H., Placing test и ПМ на 3 и 7 сутки выявил наличие положительной связи, а между показателем Bederson test и ПМ наличие отрицательной связи: уменьшение неврологического дефицита у животных с ЭОИГМ в условиях применения ректальных суппозитория с МТ ассоциировано с повышением ПМ в очаге ишемического повреждения головного мозга (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Можно предположить, что зафиксированный нами неврологический дефицит при ЭОИГМ обусловлен локальным критическим снижением церебрального кровотока в веществе головного мозга и активацией каскада патохимических реакций, включая митохондриальную дисфункцию с последующим энергодефицитом нейронов, активацию окислительного стресса, глутаматергическую эксайтотоксичность, нейровоспаление, приводящие к повреждению нейронов в очаге ишемического повреждения [21]. Применение ректальных суппозитория с МТ приводило к частичному восстановлению неврологического статуса и церебрального кровотока

Таблица 2. Влияние МТ на показатель микроциркуляции при ЭОИГМ (Ме [Q₁; Q₃])

Показатель	Группа 1 (n = 10)		Группа 2		Группа 3	
	3 сутки (n = 10)	7 сутки (n = 10)	3 сутки (n = 10)	7 сутки (n = 10)	3 сутки (n = 10)	7 сутки (n = 10)
Показатель микроциркуляции, пф/ед.	22,11 [20,65; 22,69]	22,11 [20,65; 22,69]	15,51 [15,48; 15,88]*	13,79 [13,49; 14,09]*&	17,45 [17,33; 18,83]*#	19,85 [19,44; 19,90]*#&

Примечание: значимые различия согласно критерию Манна–Уитни обозначены: * — по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$), # — по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$), & — значимые различия согласно критерию Уилкоксона между 3 и 7 сутками в одной группе ($p < 0,05$).

Таблица 3. Корреляция между показателями неврологического статуса и ПМ при ЭОИГМ в условиях применения ректальных суппозиториях с МТ

Показатели	Показатель микроциркуляции, пф. ед.	
	3 сутки	7 сутки
Шкала Garcia J. H., баллы	$r = 0,63$	$r = 0,67$
Placing test, баллы	$r = 0,77$	$r = 0,64$
Bederson test, баллы	$r = -0,61$	$r = -0,60$

Примечание: r — коэффициент корреляции Спирмена ($r < 0,05$).

в очаге ишемического повреждения, что может быть обусловлено его фармакологическими особенностями и плейотропными эффектами, включая нейропротективный и вазоактивный эффекты. Относительно низкая молекулярная масса МТ (232 г/моль), умеренная степень растворимости в липидах ($\log p = 3$), а также умеренная биодоступность при ректальном пути введения (54–72%) могут обеспечивать его проникновение через гематоэнцефалический барьер и оказывать системное действие на очаг ишемического повреждения и потенциальное проникновение [22, 23]. Полагаем, что МТ, входящий в состав ректальных суппозиториях, проникал в системный кровоток и достигал очага ишемического повреждения головного мозга, оказывая нейропротективное действие. Плейотропные эффекты МТ, обуславливающие его возможный нейропротективный эффект, могут быть связаны с опосредованным действием через специфические мембранные и ядерные рецепторы (MT1, MT2, ROR), а также за счет прямого действия [24]. Связывание МТ с МТ-рецепторами клеток микроглии через ингибирование пути STAT3 способствовало уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов в очаге ишемического повреждения и редукции нейровоспаления [25]. Кроме того, МТ мог приводить к подавлению активности NADPH-редуктазы и усилению синтеза глутатионпероксидазы, снижая активность процессов окислительного стресса в очаге ишемического повреждения головного мозга [26]. МТ через фосфорилирование ERK1 усиливал активность 90RSK, которая приводила к инактивации проапоптотического белка Bad, тем самым способствуя повышению выживаемости нейронов в зоне ишемического повреждения [27]. Повышение ПМ в очаге ишемического повреждения головного мозга может быть связано с вазоактивным эффектом МТ, который через повышение активности эндотелиальной NO-синтазы усиливал синтез NO в эндотелиоцитах и повышал церебральный кровоток [28]. Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о клинической перспективности применения ректальных суппозиториях с МТ в качестве дополнительной терапии ИИ, особенно у пожилых пациентов и пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, где стандартные методы терапии часто имеют ограниченную эффективность. Полученные данные создают прочную основу для дальнейших исследований,

направленных на углубленное изучение механизмов нейропротективного действия МТ через мониторинг динамики биохимических маркеров (MDA, S100 β) и их корреляции с клиническими исходами. Перспективными направлениями научного поиска могут быть следующие: разработка дифференцированных алгоритмов дозирования МТ с учетом индивидуальных особенностей пациентов; оценка отдаленных результатов терапии в период от 6 до 12 месяцев наблюдения; изучение возможностей комбинированной терапии с другими нейропротекторными агентами. Для успешного внедрения данной методики в широкую клиническую практику необходимо проведение масштабных многоцентровых рандомизированных исследований с использованием стандартизированных протоколов оценки. Особое значение приобретает разработка персонализированных подходов к терапии, учитывающих возрастные особенности, коморбидный фон и индивидуальные характеристики церебральной гемодинамики пациентов.

ВЫВОДЫ

Селективная диатермокоагуляция пилальных сосудов головного мозга на 3 и 7 сутки приводила к критическому снижению церебрального кровотока с последующим развитием неврологического дефицита в виде правостороннего гемипареза и стато-локомоторных нарушений, что выражалось в прогрессирующем снижении баллов по шкале Garcia J. H., Placing test, увеличении баллов по Bederson test и снижении ПМ в очаге ишемического повреждения головного мозга. Применение оригинальных ректальных суппозиториях массой 100 мг, содержащих 2,5 мг МТ, каждые 24 ч на протяжении 7 суток приводило к частичному восстановлению неврологического дефицита, что выражалось в повышении баллов по шкале Garcia J. H., Placing test, снижении баллов по Bederson test и увеличению ПМ в очаге ишемического повреждения головного мозга, которые не достигали показателей ЛО. Проведенный корреляционный анализ установил ассоциацию между показателями неврологического статуса и ПМ: уменьшение неврологического дефицита у животных с ЭОИГМ в условиях применения ректальных суппозиториях с МТ ассоциировано с повышением ПМ в очаге ишемического повреждения головного мозга.

Литература

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022; 17 (1): 18–29.
- Игнатъева В. И., Вознюк И. А., Шамалов Н. А., Резник А. В., Виноцкий 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.
- Cao Y, Yue X, Jia M, Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon*. 2023; 9 (7): e17986.
- Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021; 335: 113518.
- Ma N, Zhang J, Reiter R J, Ma X. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation *Med Res Rev*. 2020; 40 (2): 606–32.
- Ганцгорн Е. В., Хлопонин Д. П., Макляков Ю. С. Патологические основы современной фармакотерапии острой ишемии головного мозга. Место ноотропов и антиоксидантов в нейропротекции. *Медицинский вестник Юга России*. 2013; (2): 4–12.
- Yang Y, Jiang S, Dong Y, Fan C, Zhao L, Yang X, Li J, et al. Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice. *J Pineal Res*. 2015; 58 (1): 61–70.
- Pallab B, Kumar PA, Sudip P, Ranjana P. Melatonin renders neuroprotection by Protein Kinase C mediated Aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia. *Life Sciences*. 2014; 100 (2): 97–109.
- Ma Q, Reiter RJ, Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis*. 2020; 23 (2): 91–104.
- Qin T, Feng D, Zhou B, Bai L, Yin Y. Melatonin Suppresses LPS-Induced Oxidative Stress in Dendritic Cells for Inflammatory Regulation via the Nrf2/HO-1 Axis. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (10): 2012.
- Khedr EM, Abbass MA, Soliman RK, Radwa KS, Ahmed FZ, Gamea A. Post-stroke dysphagia: frequency, risk factors, and topographic representation: hospital-based study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021; 57 (23).
- Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro Surveill*. 2021; 26(45):2001628.
- Осиков М. В., Ушакова В. А., Грекова И. В., Бойко М. С., Грецишкин М. В., авторы; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», патентообладатель. Средство с мелатонином для терапии воспалительных заболеваний кишечника в форме ректальных суппозиториях. Патент РФ № 2819721 07.06.2024.
- 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.
- Кадоццев Д. В., Пасечникова Е. А., Голубев В. Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 5: 56–57.
- Мирзоян Р. С., Плотников М. Б., Ганьшина Т. С. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012: 480–7.
- Хабриев Р. У., редактор. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005; 832 с.
- Schallert MT, Whishaw IQ. The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests Oxford University Press. 2004: 129–40.
- Schaar KL, Brennenman MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. *Exp Transl Stroke Med*. 2010; 2 (1): 13.
- 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.
- Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021; 335: 113518.
- Skinner DC, Malpoux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology*. 1999; 140 (10): 4399–405.
- Tricoire H, et al. Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess. *Endocrinology*. 2003; 144 (1): 84–90.
- Liu L, Labani N, Cecon E, Jockers R. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 791.
- Liu ZJ, Ran YY, Qie SY, Gong WJ, Gao FH, Ding ZT, et al. Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-inflammatory phenotype through STAT3 pathway. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25 (12): 1353–62.
- Wang J, Gao S, Lenahan C, Gu Y, Wang X, Fang Y, et al. Melatonin as an Antioxidant Agent in Stroke: An Updated Review. *Aging Dis*. 2022; 13 (6): 1823–44.
- Zhang C, Ma Y, Zhao Y, Guo N, Han C, Wu Q, et al. Systematic review of melatonin in cerebral ischemia-reperfusion injury: critical role and therapeutic opportunities. *Front Pharmacol*. 2024; 15: 1356112.
- Aladag MA, Turkoz Y, Parlakpinar H, Ozen H, Egri M, Unal SC. Melatonin ameliorates cerebral vasospasm after experimental subarachnoidal haemorrhage correcting imbalance of nitric oxide levels in rats. *Neurochem Res*. 2009; 34 (11): 1935–44. DOI: 10.1007/s11064-009-9979-7. Epub 2009 May 5. PMID: 19415488.

References

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022; 17 (1): 18–29.
- Ignateva VI, Voznjuk IA, Shamalov NA, Reznik AV, Vinickij AA, Derkach EV. Social/no-jekonomicheskoe bremja insul'ta v Rossijskoj Federacii. *Zhurnal'no-nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. Specvypuski*. 2023; 123 (8–2): 5–15. Russian.
- Cao Y, Yue X, Jia M, Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon*. 2023; 9 (7): e17986.
- Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021; 335: 113518.
- Ma N, Zhang J, Reiter R J, Ma X. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation *Med Res Rev*. 2020; 40 (2): 606–32.
- Gancgorn EV, Hloponin DP, Makljakov YuS. Patofiziologicheskie osnovy sovremennoj farmakoterapii ostroj ishemii golovnog mozga. Mesto nootropov i antioksidantov v nejroprotekcii. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. 2013; (2): 4–12. Russian.
- Yang Y, Jiang S, Dong Y, Fan C, Zhao L, Yang X, Li J, et al. Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice. *J Pineal Res*. 2015; 58 (1): 61–70.
- Pallab B, Kumar PA, Sudip P, Ranjana P. Melatonin renders

- neuroprotection by Protein Kinase C mediated Aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia. *Life Sciences*. 2014; 100 (2): 97–109.
9. Ma Q, Reiter RJ, Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis*. 2020; 23 (2): 91–104.
 10. Qin T, Feng D, Zhou B, Bai L, Yin Y. Melatonin Suppresses LPS-Induced Oxidative Stress in Dendritic Cells for Inflammatory Regulation via the Nrf2/HO-1 Axis. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (10): 2012.
 11. Khedr EM, Abbass MA, Soliman RK, Radwa KS, Ahmed FZ, Gamea A. Post-stroke dysphagia: frequency, risk factors, and topographic representation: hospital-based study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021; 57 (23).
 12. Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro Surveill*. 2021; 26(45):2001628.
 13. Osikov MV, Ushakova VA, Grekova IV, Bojko MS, Grechishkin MV, avtory; FGBOU VO «Juzhno-Ural'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet Minzdrava Rossii», patentoobladatel'. Sredstvo s melatoninom dlja terapii vospalitel'nyh zabolevanij kishechnika v forme rektal'nyh suppozitoriev. Patent RF № 2819721 07.06.2024. Russian.
 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.
 15. Kadomcev DV, Pasechnikova EA, Golubev VG. Zoletil-ksilazinovyy narkoz v jeksperimentah u kryss. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2015; 5: 56–57. Russian.
 16. Mirzozan RS, Plotnikov MB, Gan'shina TS, i dr. Metodicheskie rekomendacii po doklinicheskomu izucheniju lekarstvennyh sredstv dlja lechenija narushenij mozgovogo krovoobrashhenija i migreni. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Chast' pervaja. M.: Grif i K, 2012: 480–7. Russian.
 17. Habriev RU, redaktor. *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv*. M.: Medicina, 2005; 832 s. Russian.
 18. Schallert MT, Whishaw IQ. *The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests* Oxford University Press. 2004: 129–40.
 19. Schaar KL, Brenneman MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. *Exp Transl Stroke Med*. 2010; 2 (1): 13.
 20. 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.
 21. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021; 335: 113518.
 22. Skinner DC, Malpoux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology*. 1999; 140 (10): 4399–405.
 23. Tricoire H, et al. Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess. *Endocrinology*. 2003; 144 (1): 84–90.
 24. Liu L, Labani N, Cecon E, Jockers R. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 791.
 25. Liu ZJ, Ran YY, Qie SY, Gong WJ, Gao FH, Ding ZT, et al. Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-inflammatory phenotype through STAT3 pathway. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25 (12): 1353–62.
 26. Wang J, Gao S, Lenahan C, Gu Y, Wang X, Fang Y, et al. Melatonin as an Antioxidant Agent in Stroke: An Updated Review. *Aging Dis*. 2022; 13 (6): 1823–44.
 27. Zhang C, Ma Y, Zhao Y, Guo N, Han C, Wu Q, et al. Systematic review of melatonin in cerebral ischemia-reperfusion injury: critical role and therapeutic opportunities. *Front Pharmacol*. 2024; 15: 1356112.
 28. Aladag MA, Turkoz Y, Parlakpınar H, Ozen H, Egri M, Unal SC. Melatonin ameliorates cerebral vasospasm after experimental subarachnoidal haemorrhage correcting imbalance of nitric oxide levels in rats. *Neurochem Res*. 2009; 34 (11): 1935–44. DOI: 10.1007/s11064-009-9979-7. Epub 2009 May 5. PMID: 19415488.