

# ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПНЕВМОКОККОВОГО МЕНИНГИТА

А.А. Агаркова<sup>1,2,\*</sup>, М.В. Покровский<sup>1</sup>, П.Д. Колесниченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

<sup>2</sup>Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница им. Е.Н. Павловского», ул. Садовая, д. 122, г. Белгород, 308023, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить неврологические нарушения у крыс при моделировании бактериального гнойного менингита (БГМ), на примере пневмококкового, в условиях эксперимента.

**Материалы и методы.** Пневмококковый менингит моделировали путем введения суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации  $5 \times 10^9$  КОЕ/мл, в субарахноидальное пространство. Степень неврологических нарушений определяли с помощью клинической оценки состояния здоровья крыс, степени неврологического дефицита, удельной силы, тестов «Инфракрасный монитор активности», «Задача распознавания объектов».

**Результаты.** При моделировании пневмококкового менингита у крыс сумма баллов клинической оценки состояния их здоровья в 1-е сутки после моделирования патологии на 34,2% меньше по сравнению исходной, на 5-е сутки — меньше на 3,4%, на 8-е сутки возвращается к исходному показателю 5 баллов. Максимальная степень выраженности неврологического дефицита по шкале оценки степени неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите отмечалась в первые четверо суток после моделирования менингита; она была в 1-е сутки на 34% меньше аналогичного показателя в группе интактных животных (21 балл), на 2-е сутки меньше на 32,7%, на 3-и сутки — на 30,7% и на 4-е сутки — на 30,1%. В группе менингита на 10-е сутки распределение неврологического дефицита по степени тяжести среди выживших животных было следующим: легкая — 32% от всех выживших животных, средняя — 20%, тяжелая — 16%, без остаточного неврологического дефицита — 32%. Удельная сила крыс в группе менингита на 1, 5 и 10-е сутки после развития патологии на 51,3, 36 и 32,7% меньше исходных показателей удельной силы. По отношению к интактным животным индекс распознавания кратковременной памяти у крыс группы менингита в 2,3 раза больше, а индекс распознавания долговременной памяти больше в 1,7 раза.

**Заключение.** Динамику неврологических нарушений у крыс при моделировании БГМ можно определить, используя методы оценки поведенческого и когнитивного статуса. У крыс при моделировании пневмококкового менингита неврологические нарушения максимально выражены в первые сутки заболевания. Затем отмечается отчетливая положительная динамика до 5-х суток заболевания. С 6-х по 10-е сутки положительная динамика присутствует, но незначительная.

**Ключевые слова:** пневмококковый менингит, неврологический дефицит, крысы

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д. Исследование поведенческой активности и неврологических нарушений у крыс при моделировании пневмококкового менингита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 80–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-80-92>

Поступила 15.10.2019

Принята после доработки 13.11.2019

Опубликована 20.12.2019

## STUDY OF BEHAVIOURAL ACTIVITY AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN RATS IN THE SIMULATION OF PNEUMOCOCCAL MENINGITIS

Alina A. Agarkova<sup>1,2,\*</sup>, Mikhail V. Pokrovsky<sup>1</sup>, Pavel D. Kolesnichenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University,  
85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

<sup>2</sup>Infectious Clinical Hospital named after E. N. Pavlovsky,  
122 Sadovaya str., Belgorod, 308023, Russia

### Abstract

**Aim.** To study neurological disorders in rats when modeling purulent bacterial meningitis (PBM) on the example of pneumococcal meningitis under experimental conditions.

**Materials and methods.** Pneumococcal meningitis was modeled by injecting a suspension containing *Streptococcus pneumoniae* at a concentration of  $5 \times 10^9$  CFU/ml into the subarachnoid space. The degree of neurological disorders was determined by clinical assessment of rat health status, the degree of neurological deficit, specific strength, “Infrared activity monitor”, “Object recognition task” tests.

**Results.** When modeling pneumococcal meningitis in rats, the sum of points of clinical assessment of their health in the 1st day after modeling the pathology is 34.2% less than the initial, on the 5th — less than 3.4%, on the 8th day returns to the primary indicator, 5 points. The maximum degree of severity of neurological deficit was observed in the first four days after meningitis modeling; it was in the 1st day 34% less than the same indicator in the group of intact animals, on the 2nd day 32.7% less, on the 3rd day — 30.7% and on the 4th day — 30.1%. In the meningitis group on day 10, the distribution of neurological deficit by severity was as follows: mild — 32%, medium — 20%, severe — 16%, without residual neurological deficit — 32%. The specific strength of rats in the group of meningitis on the 1st, 5th and 10th day after the development of the pathology was 48.7, 64, and 67.4% of the baseline specific strength. In relation to intact animals, the index of recognition of short-term memory in rats of the meningitis group is 2.3 times greater, and the index of recognition of long-term memory is 1.7 times greater.

**Conclusion.** The dynamics of neurological disorders in rats in the simulation of PBM can be determined using the methods of assessing behavioural and cognitive status. In rats, when modeling pneumococcal meningitis, neurological disorders are maximally expressed on the 1st day of the disease. Then there is a distinct positive dynamic up to 5 days of the disease. From 6 to 10 days positive dynamics is present, but insignificant.

**Keywords:** pneumococcal meningitis, neurological deficit, rats

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Agarkova A.A., Pokrovsky M.V., Kolesnichenko P.D. Study of behavioural activity and neurological disorders in rats in the simulation of pneumococcal meningitis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 80–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-80-92>

Submitted 15.10.2019

Revised 13.11.2019

Published 20.12.2019

## Введение

Пневмококковый менингит (ПМ) относится к тяжелым инфекционно-воспалительным заболеваниям центральной нервной системы. Пневмококковый менингит характеризуется высокими показателями летальности, тяжелым течением, частым развитием осложнений и инвалидизацией выживших пациентов [1–5].

Тяжесть течения ПМ обусловлена патогенными свойствами его возбудителя *S. pneumoniae*. Тейхоевая кислота и капсула являются основными факторами патогенности *S. pneumoniae*. Благодаря наличию капсулы процесс фагоцитоза остается незавершенным. Поэтому пневмококк в биологических средах всегда располагается внеклеточно. Тейхоевая кислота вступает во взаимодействие с С-реактивным белком, способствует активации системы комплемента и выбросу медиаторов воспаления. В результате повышения проницаемости сосудистой стенки происходит формирование экссудата, содержащего огромное количество фибриногена, который впоследствии превращается в фибрин. Именно среди сгустков фибрина располагается пневмококк, становясь недоступным для антител против его капсульных антигенов [4–7]. Поскольку фагоцитоз при ПМ имеет незавершенный характер, *S. pneumoniae* легко распространяется по периваскулярным пространствам и проникает в вещество мозга. Формирование воспалительного экссудата, как правило, происходит на поверхности головного мозга. В связи с описанными выше особенностями патогенеза, при ПМ рано развивается менингоэнцефалит, характеризующийся повреждением вещества головного мозга, снижением мозгового кровотока и быстрым появлением отека-набухания головного мозга [5].

Клинически ПМ, как и любой бактериальный гнойный менингит, характеризуется интоксикационным, общемозговым и менингеальным синдромами. Ранее развитие менингоэнцефалита при ПМ проявляется судорожным синдромом и появлением очаговой симптоматики. ПМ отличается от бактериальных гнойных менингитов другой этиологии длительностью общемозгового синдрома и очаговых симптомов. Остаточные явления в виде двигательных и когнитивных дисфункций отмечались у 20,4 % выживших пациентов [7–9].

Основные принципы лечения ПМ направлены на купирование дальнейшего распространения патологического процесса и предотвращение развития осложнений [10]. «Золотым стандартом» лечения при ПМ является назначение эффективной антибактериальной терапии с учетом чувствительности возбудителя.

Важную роль в развитии повреждений головного мозга при ПМ и последующих неблагоприятных исходах играет массивная воспалительная реакция, возникающая в ответ на инвазию пневмококками [11]. Выраженность воспалительной реакции зависит от степени бактериального лизиса. Поэтому чем больше выброс продуктов клеточного распада, тем массивнее область повреждения нейронов [12].

Соответственно терапия ПМ всегда комплексная, включающая, помимо антибактериальной, несколько фармакологических групп препаратов. С целью уменьшения воспалительной реакции, купирования отека мозга назначается адьювантная гормональная терапия дексаметазоном. В схему лечения обязательно входят препараты с церебропротективным действием для защиты и предотвращения гибели нейронов, что позволяет улучшить исход заболевания и уменьшить количество и степень остаточного неврологического дефицита.

Динамику состояния пациента и эффективность проводимого лечения оценивают с помощью ряда признаков: характер температурной кривой, степень нарушения сознания, выраженность менингеального синдрома, степень неврологического дефицита.

При моделировании бактериального гнойного менингита у лабораторных животных степень повреждения мозга оценивают по выраженности неврологических и когнитивных нарушений.

Для оценки неврологического дефицита у крыс, как правило, используют ряд тестов, отражающих поведенческую активность животных. Наиболее часто используемые: «Открытое поле», «Водный лабиринт Морриса», «Приподнятый крестообразный лабиринт», исследование поведения с помощью инфракрасного монитора активности. В нашем исследовании использовался тест «Инфракрасный монитор активности». Данное устройство представляет собой двухмерную квадратную раму и систему инфракрасных лучей, которая детектирует движения животного. С помощью IR Actimeter (Panlab Harvard Apparatus LE 8825, Испания) можно провести тестирование произвольной двигательной активности, числа и продолжительности эпизодов вставания на задние лапы, стереотипных движений, а также исследовательского поведения в модели «перфорированного поля» в условиях дневного и ночного освещения. Программное обеспечение Acti Track позволяет сделать анализ траектории движения животного (расстояния, скорости, времени, проведенного в определенных зонах). Исполь-

зуются для оценки ориентировочно-исследовательского поведения [13].

Существует устройство для оценки мышечной силы конечностей мелких лабораторных животных в эксперименте, с помощью которого также можно оценить степень неврологического дефицита, поскольку очевидно, что чем меньше мышечная сила животного, тем больше степень повреждения головного мозга. Для объективизации результата определяется удельная сила, которая рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{удельная сила} = \frac{\text{сила хвата животного}}{\text{масса животного}}$$

Данный расчет позволяет не применять абсолютные величины массы тела животного и объективизировать данные даже при сравнении групп животных с различными массами.

Когнитивные способности крыс оценивали с помощью теста «Задача распознавания объектов», который позволяет исследовать кратковременную и долговременную память распознавания объектов у лабораторных животных.

Цель исследования — изучить неврологические нарушения у крыс при моделировании бактериального гнойного менингита, на примере пневмококкового, в условиях эксперимента.

Задача исследования — подобрать адекватные методы, позволяющие достоверно оценить степень неврологических нарушений при моделировании бактериального гнойного менингита.

## Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводили с участием 20 крыс-самок линии Wistar массой 230–260 г. В каждой группе было по 10 крыс. Первая группа — интактные животные, вторая — контрольная группа с моделированным пневмококковым менингитом, получавшая в качестве лечения антибактериальную терапию цефтриаксоном. Животные содержались в стандартных условиях вивария ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» со свободным доступом к еде и воде. Все манипуляции с животными проводились в условиях наркоза (золетил 60 мг/кг и хлоралгидрат 160 мг/кг внутривенно).

*Подготовка культуры микроорганизмов.* *Streptococcus pneumoniae* (серотип 3) культивировали в течение ночи в 10 мл бульона Тодда — Хьюита, затем разбавляли свежим раствором и выращивали до логарифмической фазы. Культуру центрифугировали 10 минут со скоростью 5000 оборотов и суспендировали в стерильном физиологическом растворе до концентрации

$5 \times 10^9$  КОЕ/мл. Размер инокуляции был подтвержден количественными культурами.

Пневмококковый менингит моделировали следующим образом. С зоны доступа удаляли волосяной покров с помощью депиляционного крема. Была проведена антисептическая обработка места предполагаемой пункции. Животное располагали в положении лежа и наклоняли голову вниз приблизительно под углом  $45^\circ$ , так чтобы визуализировалась ромбовидная ямка между затылочным бугром и атлантом. Пункцию субарахноидального пространства производили с помощью 23G-иглы, держа крысу одной рукой за тазовый пояс. Для индукции менингита вводили 10 мкл суспензии, содержащей 3 серотип *S. pneumoniae* в концентрации  $5 \times 10^9$  КОЕ/мл. Затем животных возвращали в свои клетки. Через восемнадцать часов развития менингита было подтверждено количественной культурой 5 мкл СМЖ, которая была получена путем пункции субарахноидального пространства. Лечение начинали через 18 часов. Животные получали цефтриаксон (100 мг/кг массы тела) внутримышечно в течение 7 дней. Через 10 дней животные были свободны от инфекции. Отсутствие инфекции подтверждали пункцией субарахноидального пространства на 10-е сутки и последующим отрицательным результатом бак посева СМЖ [14, 15].

Перед моделированием менингита всем животным провели балльную клиническую оценку состояния их здоровья, степени неврологического дефицита, определили удельную мышечную силу, исследовали показатели поведенческой активности.

Каждые 24 часа ежедневно в течение десяти суток проводили клиническую оценку состояния здоровья крыс. Крыс взвешивали и тяжесть заболевания оценивали клинически, используя следующую шкалу: 1 = кома; 2 = не поворачивается вертикально при позиционировании на спине; 3 = поворачивается вертикально в течение 30 с; 4 = минимальная амбулаторная активность, поворачивается вертикально в течение <5 с; и 5 = нормально.

Оценку степени неврологического дефицита проводили, используя шкалу оценки неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите (табл. 1).

Степень неврологического дефицита оценивали по общей сумме баллов ежедневно. При этом 0 баллов свидетельствует о максимальной выраженности нарушений, а 21 балл — об их отсутствии. Степень тяжести неврологического дефицита оценивали следующим образом: 18 баллов

**Таблица 1.** Шкала оценки неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите  
**Table 1.** Evaluation scale of neurological deficit in meningitis, meningoencephalitis

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
Спонтанная активность (в пустой клетке 5 минут)	Движения отсутствуют	Вялые движения	Двигается, но не приближается к трем сторонам клетки	Двигается и приближается к трем сторонам клетки
Тремор	–	Резко выражен	Умеренно выражен	Отсутствует
Парез конечностей	4 конечности	2–3	1	0
Паралич конечностей	4 конечности	2–3	1	0
Забирается по сетке	–	Не удается забраться	Забирается на 1/2 сетки	Забирается нормально
Реакция на прикосновение к стороне тела	–	Отсутствует	Слабый ответ	Нормальный ответ
Реакция на прикосновение к вибриссам	–	Отсутствует	Слабый ответ	Нормальный ответ

и менее — легкая, 14–17 баллов — средняя, 13 баллов и более — тяжелая.

С помощью устройства для оценки мышечной силы конечностей мелких лабораторных животных в эксперименте на 1, 5 и 10 сутки определяли удельную силу крыс.

Оценку ориентировочно-исследовательского поведения крыс проводили с помощью «Инфракрасного монитора активности» на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки. Оценивали общую активность, стереотипы движения, максимальную скорость, общую дистанцию, время отдыха в у.е., используя программное обеспечение Acti Track. В эксперименте использовалась установка фирмы Panlab Harvard Apparatus LE 8825.

На 10-е сутки после индукции менингита проводили оценку когнитивных способностей крыс, используя тест «Задача распознавания объектов». Данный тест позволяет оценить пространственную память. Исследование было выполнено в открытом поле размерами 40 на 50 см, окруженном стенами высотой 50 см, изготовленными из фанеры, с передней стеклянной стенкой. Черные линии разделили пол открытого поля на 12 равных прямоугольников. Все животные подвергались сеансу привыкания, в котором им разрешалось свободно исследовать свободное поле в течение 5 минут. Во время этого испытания не было помещено никаких предметов. После сеанса привыкания тренировка проводилась в разные моменты. Крыс по одной помещали на 5 минут в открытое поле, в котором находились 2 одинаковых предмета (объекты А1 и А2, оба куба). Предметы располагали в 2 смежных углах на расстоянии 10 см от стен.

В анализе кратковременной памяти распознавания объектов, который проводился через 1,5 часа после тренировки, крысы исследовали открытое поле в течение 5 минут в присутствии 1 знакомого объекта (А) и 1 нового объекта (В, пирамида с квадратным основанием). Индекс распознавания был рассчитан для каждого животного как отношение  $TB/(TA+TB)$ ; где  $TA$  — время, затраченное на изучение знакомого объекта А и  $TB$  — время, потраченное на изучение нового объекта В.

Во время теста на долговременную память распознавания объектов, который проводился через 24 часа после тренировки, этим же крысам разрешалось исследовать открытое поле 5 минут в присутствии знакомого объекта А и нового объекта С (шар с квадратным основанием). Память распознавания оценивалась так же, как и в краткосрочном анализе памяти. Исследованием объекта считалось обнюхивание (исследование объекта с расстояния 3–5 см) или касание объекта носом и/или передними лапами. Все объекты, используемые в задаче, имели похожую текстуру (гладкие), цвет (синий) и размеры (вес 150–200 г), но отличались по форме [14].

Все расчеты выполнены с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 16.0. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Межгрупповое статистическое сравнение проводили при помощи критерия Краскела — Уоллиса с подтестом Дана. Для статистического сравнения повторяющихся измерений использовали дисперсионный анализ. Различия были определены при 0,05-уровне значимости (Graph Pad Prism 5.0)

### Результаты исследования и их обсуждение

У крыс при моделировании пневмококкового менингита сумма баллов клинической оценки состояния их здоровья в 1-е сутки после моделирования патологии на 34,2 % меньше по сравнению с исходной, на 2-е сутки меньше на 22,8 % от исходной, на 3-и сутки меньше на 17,2 % по сравнению с исходной, на 4-е сутки — на 10 % соответственно (рис. 1). На 5–7-е сутки после моделирования патологии отмечается значительная положительная динамика, клиническая оценка меньше на 3,4 % от исходной. На 8-е сутки по балльной клинической оценке состояние здоровья крыс равно 5 баллам, что соответствует исходному показателю в обеих группах. На 1, 2, 3 и 4-е сутки после моделирования патологии различия в группе менингита по отношению к группе интактных животных статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Максимальная степень выраженности неврологического дефицита относительно здоровых животных (21 балл по шкале оценки степени неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите) отмечалась в первые четверо суток после моделирования менингита; она была

в 1-е сутки на 34 % меньше аналогичного показателя в группе интактных животных, на 2-е сутки меньше на 32,7 %, на 3-и сутки — на 30,7 % и на 4-е сутки — на 30,1 % (рис. 2). С 5–6-х суток отмечается положительная динамика. На 10-е сутки после моделирования патологии степень неврологического дефицита была на 17,5 % меньше относительно здоровых животных.

На 10-е сутки, когда у животных лабораторно подтверждалось выздоровление от пневмококкового менингита, результат расценивался как показатель остаточного неврологического дефицита, поскольку при дальнейшем наблюдении за животными положительной динамики не отмечалось или она была очень незначительной. В группе менингита на 10-е сутки распределение неврологического дефицита по степени тяжести было следующим: легкая — 32 %, средняя — 20 %, тяжелая — 16 %, без остаточного неврологического дефицита — 32 % (рис. 3).

В группе менингита удельная сила на 1, 5 и 10-е сутки после развития патологии равнялась 48,7, 64 и 67,4 % от исходных показателей удельной силы (рис. 4).

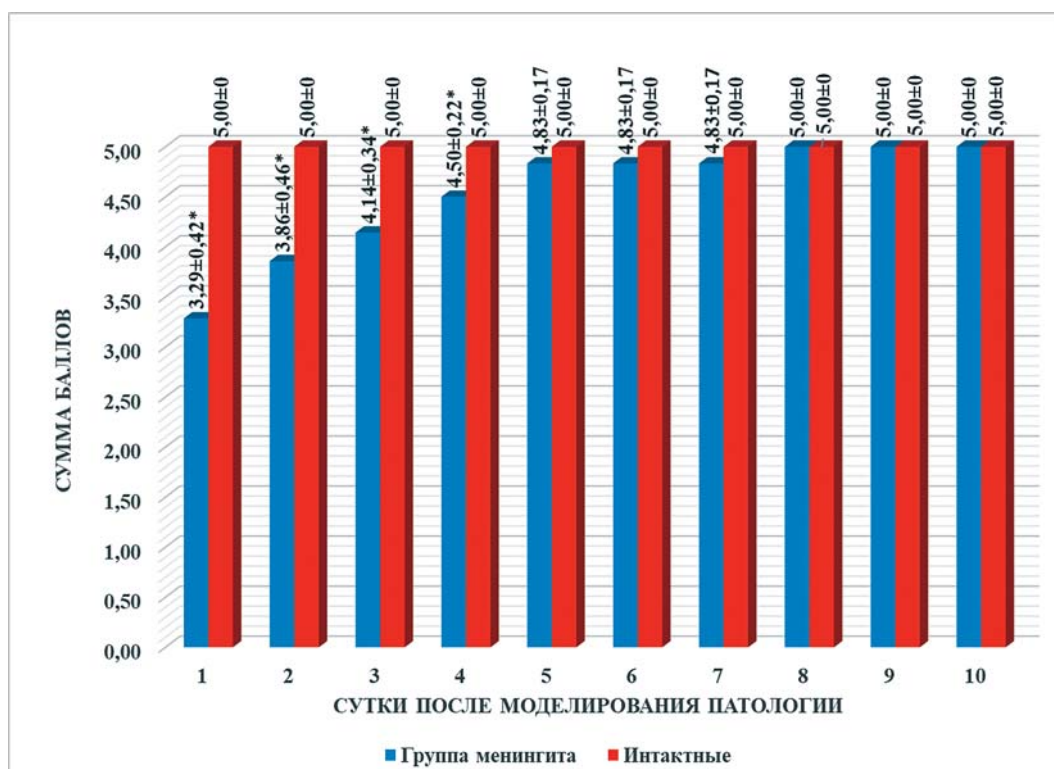


Рис. 1. Клиническая оценка состояния здоровья крыс на 1–10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ).

Примечание: здесь и везде далее \*  $p < 0,05$  по отношению к группе интактных крыс.

Fig. 1. Clinical assessment of the rat health status on the 1–10 day after the simulation of pneumococcal meningitis under experimental conditions (by the average value of the score in the group) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ).

Note: here and elsewhere \*  $p < 0.05$  in relation to the intact rat group.

В тесте актиметрии общая активность крыс в группе менингита в 1-е сутки после моделирования патологии была на 70,6 % меньше исходного показателя, на 3-и сутки — меньше на 62 % (табл. 2). На 5-е сутки отмечалась положительная динамика, общая активность была на 55 % меньше по сравнению с исходными данными. С 5-х по 10-е сутки после моделирования патологии значительного роста общей ак-

тивности выявлено не было, данный показатель на 7-е и 10-е сутки также был на 55,7 и 55,3 % меньше исходного уровня общей активности. Стереотипы движения у крыс группы менингита в 1-е сутки после моделирования заболевания на 72,3 % меньше исходного показателя, на 3-и сутки меньше на 68,7 %, на 5 — на 58,4 %, на 7-е — на 57,8 %, на 10-е — на 49,1 %. Динамика показателей максимальной скорости после

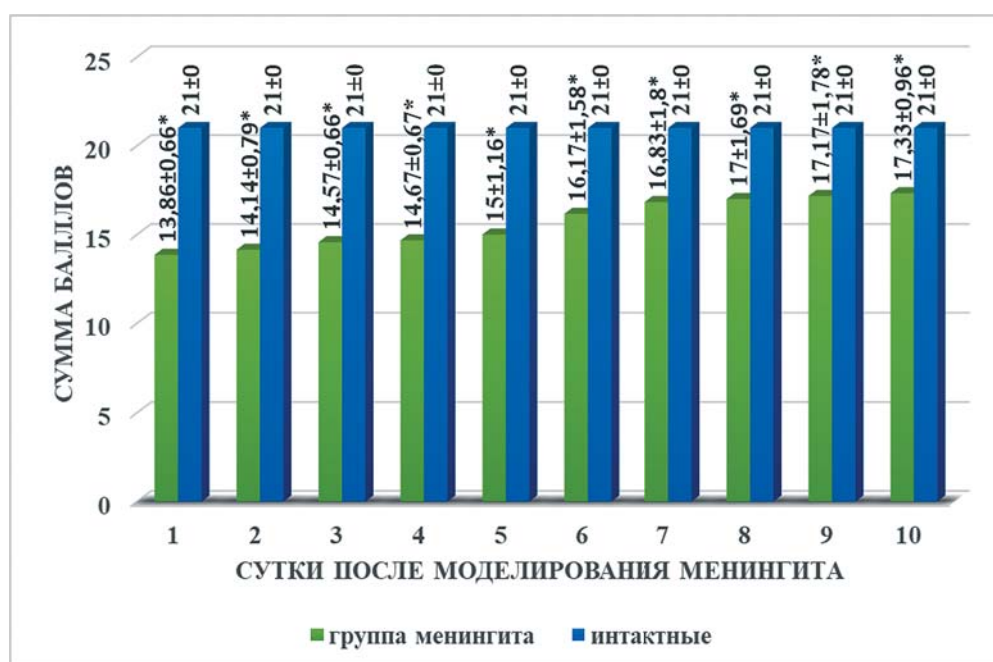


Рис. 2. Тяжесть неврологических повреждений у крыс в исследуемых группах после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ).

Fig. 2. The severity of neurological damage in rats in the study groups after modeling pneumococcal meningitis in experimental conditions (by the average score in the group) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ).

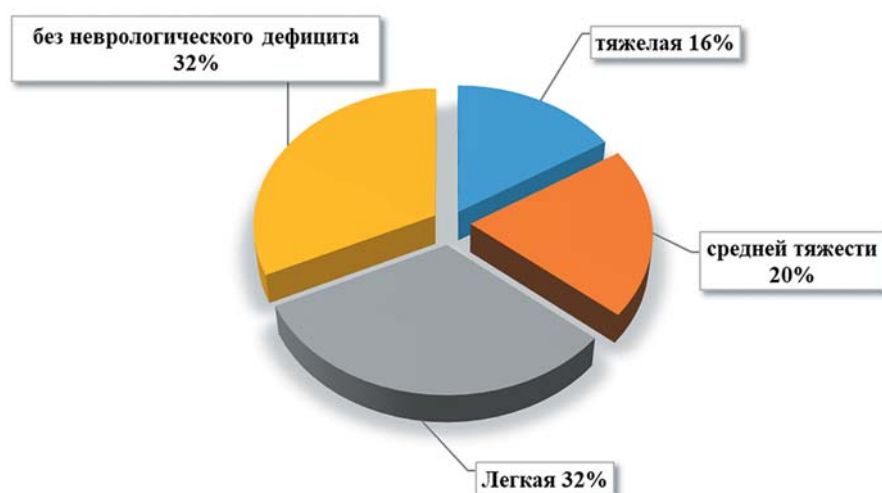


Рис. 3. Распределение остаточного неврологического дефицита на 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита по степени тяжести (%).

Fig. 3. Distribution of residual neurological deficit on the 10th day after the modeling of pneumococcal meningitis by severity (%)

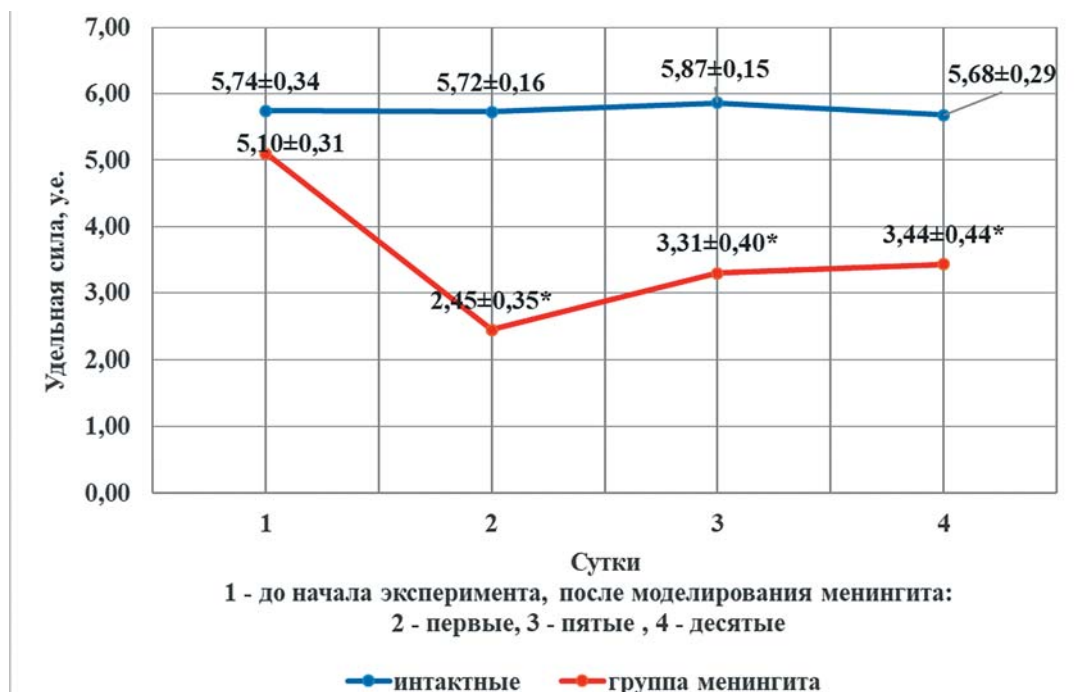


Рис. 4. Показатели удельной силы крыс в исследуемых группах до моделирования патологии и на 1, 5 и 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ).

Примечание: здесь и везде далее \*  $p < 0,05$  по отношению к группе интактных крыс.

Fig. 4. Indices of specific strength of rats in the study groups before modeling of pathology and on the 1, 5 and 10 day after the modeling of pneumococcal meningitis under experimental conditions (according to the average value of the score in the group) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ).

Note: here and elsewhere \*  $p < 0.05$  in relation to the intact rat group.

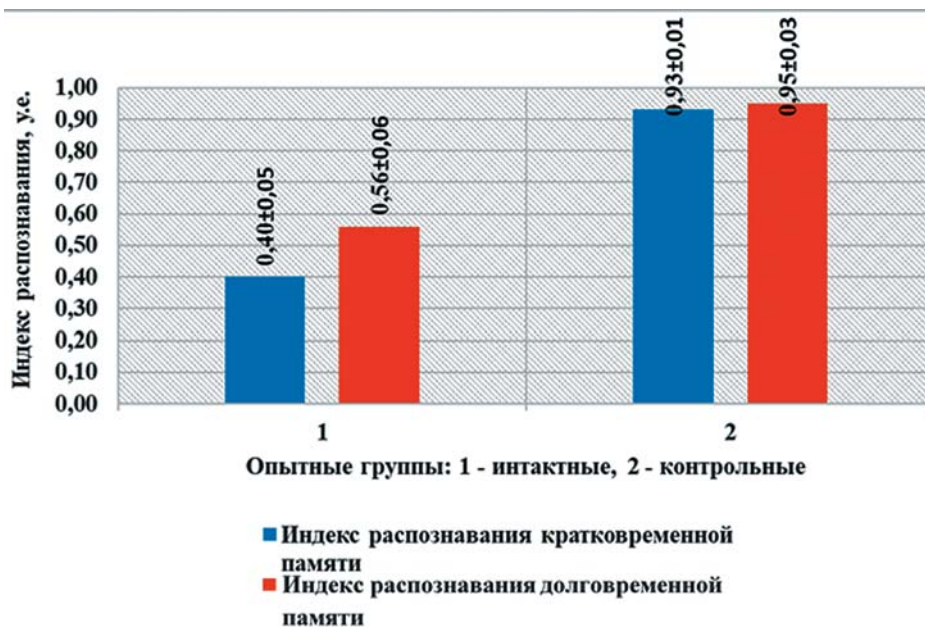


Рис. 5. Кратковременная и долговременная память у крыс на 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита (у. е. — индекс распознавания, рассчитанный по формуле  $TB/(TA+TB)$ ; где  $TA$  — время, затраченное на изучение знакомого объекта  $A$  и  $TB$  — время, потраченное на изучение нового объекта  $B$ ).

Fig. 5. The short-term and long-term memory in rats on the 10th day after modeling pneumococcal meningitis (у. е. — recognition index, calculated by the formula  $TB/(TA + TB)$ ; where  $TA$  — time spent on the study of a familiar object and  $TB$  — time spent on the study of a new object  $B$ ).



**Таблица 2.** Поведенческая активность животных в тесте актиметрии (у. е. — стандартный универсальный показатель программы «Acti Track» фирмы Panlab Harvard Apparatus LE 8825;  $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

**Table 2.** The behavioural activity of animals in the actimetry test (y. e. — standard universal indicator of the “ActiTrack” program by Panlab Harvard Apparatus LE 8825;  $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

Период	Группы	
	интактные	контрольные
До начала эксперимента		
Общая активность, у. е.	1278,1 ± 32,3	1179,3 ± 71,9
Стереотипы движения, у. е.	117 ± 3,9	100 ± 5,6
Максимальная скорость, у. е.	39,1 ± 2,3	37,3 ± 1,9
Общая дистанция, у. е.	2901,1 ± 139,5	2350,4 ± 162,5
Время отдыха, у. е.	41,1 ± 3,8	47,8 ± 4,1
1-е сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1234,9 ± 76,4	345,8 ± 108,5*
Стереотипы движения, у. е.	96,9 ± 10,3	27,7 ± 7,2*
Максимальная скорость, у. е.	34,9 ± 0,6	13,7 ± 2,7*
Общая дистанция, у. е.	2641,7 ± 159,6	535,6 ± 132,8*
Время отдыха, у. е.	49,8 ± 9,9	207 ± 28,6*
3-и сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1337,0 ± 32,1	447,5 ± 72,8*
Стереотипы движения, у. е.	104,5 ± 4,3	31,3 ± 5,8*
Максимальная скорость, у. е.	40,5 ± 1,41	21,1 ± 2,1*
Общая дистанция, у. е.	2901,1 ± 139,5	776,3 ± 154,4*
Время отдыха, у. е.	34,2 ± 3,6	162,3 ± 21,3*
5-е сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1146,1 ± 51,8	533 ± 90*
Стереотипы движения, у. е.	76,1 ± 6,8	41,6 ± 6,6*
Максимальная скорость, у. е.	39,3 ± 1,7	23,7 ± 3,9*
Общая дистанция, у. е.	2888,5 ± 105,3	976,3 ± 131,8*
Время отдыха, у. е.	39,6 ± 7,3	171,3 ± 27,8*
7-е сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1132,3 ± 53,2	521,5 ± 133,7*
Стереотипы движения, у. е.	85,4 ± 6,57	42,2 ± 14,9*
Максимальная скорость, у. е.	40,9 ± 2,1	23,4 ± 3,1*
Общая дистанция, у. е.	2529,3 ± 130,6	939,5 ± 153,1*
Время отдыха, у. е.	43,5 ± 6,7	153,8 ± 31,6*
10-е сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1105 ± 68,5	522 ± 81,1*
Стереотипы движения, у. е.	96,1 ± 7,9	50,2 ± 9,9*
Максимальная скорость, у. е.	42,9 ± 5,4	24,9 ± 0,6*
Общая дистанция, у. е.	2460,6 ± 173,7	1099,3 ± 189,2*
Время отдыха, у. е.	45,2 ± 7,3	147,1 ± 18,3*

Примечание: здесь и везде далее \*  $p < 0,05$  по отношению к группе интактных крыс.

Note: here and elsewhere \*  $p < 0.05$  in relation to the intact rat group.

моделирования менингита была следующей: в 1-е сутки — на 63,3 % меньше относительно исходных данных, на 3-и сутки — меньше на 43,2 %, на 5-е — на 37,5 %, на 7-е — 37,1 % и на 10-е — меньше на 33 %. Общая дистанция в группе менингита в 1-е сутки была на 77,2 % меньше в сравнении с исходными данными, на 3-и сутки — меньше на 66,9 %, на 5-е — на 58,4 %, на 7-е — на 60 %, на 10-е — на 53 %. Время отдыха крыс в группе менингита на 1-е сутки

в 4,3 раза выше относительно исходного показателя, на 3-и сутки — выше в 3,4 раза, на 5-е — в 3,5 раз, на 7-е — в 3,2 раза и на 10-е — в 3 раза.

По итогам проведения теста «Задача распознавания объектов» на 10-е сутки после моделирования патологии было выявлено, что кратковременная и долговременная память у крыс нарушена (рис. 5). По отношению к интактным животным индекс распознавания кратковременной памяти у крыс группы менингита в 2,3 раза

больше, а индекс распознавания долговременной памяти больше в 1,7 раза.

### Заключение

При моделировании БГМ в эксперименте оценить степень неврологических повреждений у крыс возможно путем исследования поведенческого и когнитивного статуса, используя клиническую оценку состояния здоровья крыс, определение степени неврологического дефицита, удельной силы, тестов «Инфракрасный монитор активности» и «Задача распознавания объектов». Максимальная выраженность неврологической симптоматики при моделировании пневмококкового менингита в эксперименте отмечается в 1-е сутки заболевания, к 5-м суткам видна отчетливая положительная динамика, с 6-х по 10-е сутки заболевания отмечается незначительная положительная динамика.

### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

### Соответствие принципам этики

Содержание и уход за животными осуществлялись в соответствии со статьей 11 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и соблюдении норм «Европейской конвенции по защите позвоночных животных», которые используются в экспериментальных и других научных целях.

### Compliance with ethical principles

The keeping and care of animals was carried out in accordance with Article 11 of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “International Recommendations for Biomedical Research Using Animals”, by order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from August 23, 2010 No. 708 “On approval of the Laboratory Rules practice” and compliance with the norms of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals”, which are used for experimental and other scientific purposes.

## Литература

1. Мартынова А.В., Туркутюков В.Б. Эпидемиологический анализ заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами пневмококковых инфекций в различных группах населения. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2007; 9: 12–16.
2. Платонов А.Е., Николаев М.К. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; 3: 10–18.
3. Thabet F., Tilouche S., Tabarki B., Amri F., Guediche M.N., Sfar M.T., Harbi A., Yacoub M., Essoussi A.S. Pneumococcal meningitis mortality in children. Prognostic factors in a series of 73 cases. *Arch Pediatr*. 2007; 14(4): 334–337. DOI: 10.1016/j.arcped.2006.11.012
4. Scheld W.M., Koedel U., Nathan B., Pfister H.W. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury. *J. Infect. Dis.* 2002; 186(Suppl 2): S225–233. DOI: 10.1086/344939
5. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Михалинова Е.П., Раздобарина С.Е., Молотилова Т.Н., Пархоменко Ю.Г., Мозгалева Н.В., Смирнова Т.Ю., Свистунова Т.С. Пневмококковый менингит: проблема высокой летальности. *Лечащий врач*. 2013; 5: 14.
6. Поздеев О.К. *Медицинская микробиология*. М.: ГЭОТАР-Мед; 2004. 768 с.
7. Kaplan S.L. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 6(21): 589–591. DOI: 10.1097/00006454-200206000-00034
8. Шишов А.С., Григорьевская У.Б., Гурьянов А.В., Данилова Л.В., Саврасова Н.М., Соловьева Л.Я., Куприянова Л.В., Заикин В.Л., Петряев В.Г., Рудометов Ю.П., Русанова С.А., Шуба Г.А., Арсеньева Т.В., Келли Е.И. Некоторые клинические особенности бактериальных инфекций с синдромом гнойного менингита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 4(111): 90–95.
9. Chavez-Bueno S., McCracken G.H. Bacterial meningitis in children. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2005; 52(3): 795–810. DOI: 10.1016/j.pcl.2005.02.011
10. Агаркова А.А., Покровский М.В., Корокина Л.В., Землянский О.А. Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(2): 84–92. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-84-92
11. Koedel U., Klein M., Pfister H.W. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23(3): 217–223. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328337f49e
12. Barichello T., Savi G.D., Silva G.Z., Generoso J.S., Bellettini G., Vuolo F., Petronilho F., Feier G., Comim C., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Antibiotic therapy prevents, in part, the oxidative stress in the rat brain

- after meningitis induced by *Streptococcus pneumoniae*. *Neurosci. Lett.* 2010; 478(2): 93–96. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.072
13. Мартынова О.В., Жилинкова Л.А., Гуреев В.В., Мартынов М.А., Бесхмельница Е.А., Костина Д.А., Анциферов О.В., Шкилева И.Ю. Исследование поведенческих реакций при моделировании тотальной ишемии головного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 6: 77–82. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-77-82
14. Barichello T., Simões L.R., Generoso J.S., Sangiogo G., Danielski L.G., Florentino D., Domingui D., Comim C., Petronilho F., Quevedo J. Erythropoietin prevents cognitive impairment and oxidative parameters in Wistar rats subjected to pneumococcal meningitis. *Transl. Res.* 2014; 163(5): 503–513. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.12.008
15. Barrichello T., Generoso J.S., Michelin C.M., Shoes L.R., Elias S.G., Volvo F., Comim C., Dal-Pizzol F., Quevedo J. Inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 prevents cognitive impairment caused by pneumococcal meningitis in Wistar rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2014; 239(2): 225–231. DOI: 10.1177 / 1535370213508354

## References

1. Martynova A.V., Turkutyukov V.B. Epidemiological analysis of the incidence of invasive and non-invasive pneumococcal infections in different population groups. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2007; 9: 12–16 (In Russ., English abstract).
2. Platonov A.E., Nikolaev M.K. Purulent meningitis morbidity in children under 5 years of age in the Regions of Russia. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2007; 3: 10–18 (In Russ., English abstract).
3. Thabet F., Tilouche S., Tabarki B., Amri F., Guediche M.N., Sfar M.T., Harbi A., Yacoub M., Essoussi A.S. Pneumococcal meningitis mortality in children. Prognostic factors in a series of 73 cases. *Arch Pediatr*. 2007; 14(4): 334–337. DOI: 10.1016/j.arcped.2006.11.012
4. Scheld W.M., Koedel U., Nathan B., Pfister H.W. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury. *J. Infect. Dis.* 2002; 186(Suppl 2): S225–233. DOI: 10.1086/344939
5. Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Mikhailinova E.P., Razdobarina S.E., Molotilova T.N., Parkhomenko Yu.G., Mozgaleva N.V., Smirnova T.Yu., Svis-tunova T.S. Pneumococcal meningitis: the problem of high mortality. *Lechashchii Vrach*. 2013; 5: 14 (In Russ.).
6. Pozdeev O.K. *Medical microbiology*. Moscow: Geotar-Med; 2004. 768 p. (In Russ.).
7. Kaplan S.L. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 6(21): 589–591. DOI: 10.1097/00006454-200206000-00034
8. Shishov A.S., Grigorevskaya U.B., Gur'yanov A.V., Danilova L.V., Savrasova N.M., Solov'eva L.Ya., Kupriyanova L.V., Zaikin V.L., Petryaev V.G., Rudometov Yu.P., Rusanova S.A., Shuba G.A., Arsen'eva T.V., Kelli E.I. Some clinical feature of bacterial infections with a syndrome of purulent meningitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 4(111): 90–95 (In Russ., English abstract).
9. Chavez-Bueno S., McCracken G.H. Bacterial meningitis in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 2005; 52(3): 795–810. DOI: 10.1016/j.pcl.2005.02.011
10. Agarkova A.A., Pokrovskii M.V., Korokina L.V., Zemlyanskii O.A. Diagnosis and current treatment of pneumococcal meningitis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2019; 28(2): 84–92 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-84-92
11. Koedel U., Klein M., Pfister H.W. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23(3): 217–223. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328337f49e
12. Barichello T., Savi G.D., Silva G.Z., Generoso J.S., Belletini G., Vuolo F., Petronilho F., Feier G., Comim C., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Antibiotic therapy prevents, in part, the oxidative stress in the rat brain after meningitis induced by *Streptococcus pneumoniae*. *Neurosci. Lett.* 2010; 478(2): 93–96. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.072
13. Martynova O.V., Zhilinkova L.A., Gureev V.V., Martynov M.A., Beskhmel'nitsyna E.A., Kostina D.A., Anciferov O.V., Shkileva I.Y. Research of behavioural reactions when modelling the total ischemia of the brain. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015; 6: 77–82 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-77-82
14. Barichello T., Simões L.R., Generoso J.S., Sangiogo G., Danielski L.G., Florentino D., Domingui D., Comim C., Petronilho F., Quevedo J. Erythropoietin prevents cognitive impairment and oxidative parameters in Wistar rats subjected to pneumococcal meningitis. *Transl. Res.* 2014; 163(5): 503–513. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.12.008
15. Barrichello T., Generoso J.S., Michelin C.M., Shoes L.R., Elias S.G., Volvo F., Comim C., Dal-Pizzol F., Quevedo J. Inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 prevents cognitive impairment caused by pneumococcal meningitis in Wistar rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2014; 239(2): 225–231. DOI: 10.1177 / 1535370213508354

## Вклад авторов

### Агаркова А.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических и вычислительных для анализа и синтеза данных исследования.

### Покровский М.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, животных, измерительных приборов для анализа.

### Колесниченко П.Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических и вычислительных для анализа и синтеза данных исследования.

## Authors' contribution

### Agarkova A.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — data visualisation preparation.

Statistical processing — the application of statistic, mathematical, calculation or other formal methods for the analysis and synthesis of the research data.

### Pokrovsky M.V.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of reagents, materials, animals and instrumentation for the research.

### Kolesnichenko P.D.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing — the application of statistic, mathematical, calculation or other formal methods for the analysis and synthesis of the research data.

**Сведения об авторах / Information about the authors**

**Агаркова Алина Анатольевна\*** — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский национальный исследовательский университет»; врач-инфекционист инфекционного отделения № 2 областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная клиническая больница им. Е. Н. Павловского».

ORCID iD 0000-0002-2538-2696

Контактная информация: Агаркова Алина Анатольевна; тел.: +7 (904) 535-10-58; e-mail: [lina.agarkova@yandex.ru](mailto:lina.agarkova@yandex.ru);

ул. Садовая, д. 120в, кв. 59, г. Белгород, 308023, Россия.

**Покровский Михаил Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский национальный исследовательский университет»; директор НИИ «Фармакологии живых систем».

ORCID iD 0000-0002-1493-3376

**Колесниченко Павел Дмитриевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский национальный исследовательский университет».

ORCID iD 0000-0002-2434-994X

**Alina A. Agarkova\*** — Postgraduate Researcher, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University; Infectious Disease Specialist, Infectious Disease Department No. 2, Infectious Clinical Hospital named after E. N. Pavlovsky.

ORCID iD 0000-0002-2538-2696

Corresponding author: Alina A. Agarkova; tel.: +7 (904) 535-10-58; e-mail: [lina.agarkowa@yandex.ru](mailto:lina.agarkowa@yandex.ru);

120v, sq. 59. Sadovaya str., Belgorod, 308023, Russia.

**Mikhail V. Pokrovsky** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University; Director of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems.

ORCID iD 0000-0002-1493-3376

**Pavel D. Kolesnichenko** — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University.

ORCID iD 0000-0002-2434-994X

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author