



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-8

УДК 615.036.8

Исследование церебропротективных свойств препарата «Мексидол» на модели пневмококкового бактериального менингита в экспериментальных условиях

С.Я. Скачилова , А.А. Агаркова 

Акционерное общество «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»,
ул. Кирова, д. 23, г. Купавна, 142450, Российская Федерация
Автор для переписки: А.А. Агаркова (lina.agarkowa@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Пневмококковый менингит является тяжелым инфекционным заболеванием, которое отличается высокой летальностью и частым развитием резидуальных неврологических повреждений. Эффективная церебропротекция может улучшить исход при бактериальном гнойном менингите. **Цель исследования:** Оценить церебропротективные свойства препарата «Мексидол» при бактериальном гнойном менингите на модели пневмококкового менингита в условиях эксперимента. **Материалы и методы:** Оценку церебропротективных свойств препарата «Мексидол» проводили на модели бактериального пневмококкового менингита у крыс линии Wistar. Менингит моделировали путем введения в субарахноидальное пространство суспензии, содержащей *S. pneumoniae* в концентрации $5 \cdot 10^9$ КОЕ/мл. Церебропротективный эффект оценивали по показателям летальности, степени неврологического дефицита, ориентировочно-поведенческой активности, результатам тестирования на кратковременную и долговременную память. **Результаты:** В группах, получавших препарат «Мексидол» в дозах 15 мг/кг и 7,5 мг/кг, летальность была меньше по сравнению с контрольной группой на 15 %. Крысы, получавшие «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, имели более высокую клиническую оценку состояния здоровья в первые и на пятые сутки наблюдения по сравнению с животными из группы контроля ($p < 0,05$). Животные, получавшие «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, имели меньшую степень неврологического дефицита на 1-е, 5-е и 8-е сутки после моделирования патологии по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Удельная сила крыс, получавших «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, была выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При сравнении двигательной активности животных контрольной группы с группой, получавшей «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, на 1-е и 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в тесте актиметрии на инфракрасном мониторе активности IR Actimeter, установлено, что активность крыс в данной группе была выше относительно контрольной группы ($p < 0,05$). Индекс распознавания при оценке кратковременной и долговременной памяти у крыс, получавших «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, был до-

стоверно выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). **Заключение:** В ходе эксперимента было выявлено, что препарат «Мексидол» в дозе 15 мг/кг обладает церебропротективным действием на модели бактериального пневмококкового менингита.

Ключевые слова: пневмококковый менингит; бактериальный менингит; мексидол; церебропротекция

Для цитирования: Скачилова СЯ, Агаркова АА. Исследование церебропротективных свойств препарата «Мексидол» на модели пневмококкового бактериального менингита в экспериментальных условиях. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):384-396. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-8

Investigation of cerebroprotective properties of the drug «Mexidol» on the model of pneumococcal bacterial meningitis in experimental conditions

Sofia Ya. Skachilova , Alina A. Agarkova 

All-Russian Research Center for Safety of Bioactive Substances,
23 Kirov St., Kupavna, 142450, Russia

Corresponding author: Alina A. Agarkova (lina.agarkowa@yandex.ru)

Abstract

Background: Pneumococcal meningitis is a severe infectious disease, which is characterized by high mortality and frequent development of residual neurological damage. Effective cerebroprotection can improve the outcome of bacterial purulent meningitis. **The aim of the study:** To evaluate the cerebroprotective properties of Mexidol in bacterial purulent meningitis on a model of pneumococcal meningitis under experimental conditions. **Materials and methods:** Cerebroprotective properties of Mexidol were evaluated on a model of bacterial pneumococcal meningitis in Wistar rats. Meningitis was modeled by introducing into the subarachnoid space a suspension containing *S. pneumoniae* at a concentration of $5 \cdot 10^9$ CFU/ml. The cerebroprotective effect was assessed by mortality, degree of neurological deficit, approximate behavioral activity, results of testing for short-term and long-term memory. **Results:** In the groups receiving the drug «Mexidol» in doses of 15 mg/kg and 7.5 mg/kg, mortality was less than in the control group by 15%. Rats treated with «Mexidol» at a dose of 15 mg/kg had a higher clinical assessment of health on the first and fifth day of observation compared with animals from the control group ($p < 0.05$). Animals receiving «Mexidol» at a dose of 15 mg/kg had a lower degree of neurological deficit on the 1st, 5th and 8th day after modeling of pathology compared to the control group ($p < 0.05$). The specific strength of rats treated with «Mexidol» at a dose of 15 mg/kg was higher compared to the control group ($p < 0.05$). When comparing the motor activity of animals in the control group with the group receiving «Mexidol» at a dose of 15 mg/kg on the 1st and 10th day after modeling pneumococcal

meningitis in the actimetry test on the infrared activity monitor IR Actimeter, it was found that the activity of rats in this group was higher compared to the control group ($p < 0.05$). **Conclusion:** During the experiment, it was revealed that the drug «Mexidol» at a dose of 15 mg/kg has a cerebroprotective effect on the model of bacterial pneumococcal meningitis.

Keywords: pneumococcal meningitis; bacterial meningitis; Mexidol; cerebroprotection

For citation: Skachilova SYa, Agarkova AA. Investigation of cerebroprotective properties of the drug «Mexidol» on the model of pneumococcal bacterial meningitis in experimental conditions. Research Results in Biomedicine. 2020;6(3):384-396. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-8

Введение. Пневмококковый менингит относится к тяжелым инфекционным заболеваниям, развивающимся в результате преодоления *S. Pneumoniae* гематоэнцефалического барьера. Патологический процесс развивается в мягких мозговых оболочках основания головного мозга и верхней части спинного мозга, сосудистых сплетениях в области желудочков с формированием очагов гнойного воспаления. Клинически заболевание проявляется интоксикационным, общемозговым и менингеальными синдромами. При вовлечении в инфекционный процесс вещества головного мозга присоединяется очаговая симптоматика.

Несмотря на введение программ вакцинации от пневмококковых инфекций, заболеваемость пневмококковым менингитом остается на достаточно высоком уровне. *S. pneumoniae* является одним из ведущих возбудителей бактериальных менингитов в РФ и составляет в среднем 22,1% (2010-2014 гг.), уступая только менингококкам (52,2%) [1, 2]. Следует учесть, что в РФ пневмококковый менингит не входит в число заболеваний, подлежащих официальной регистрации. А частота бактериологического подтверждения данного диагноза в РФ варьирует от 16 до 38% [3-8]. Поэтому истинные показатели заболеваемости и смертности, а также многие важные аспекты патогенеза, клиники и лечения недостаточно изучены [9, 10].

Самый высокий показатель заболеваемости пневмококковыми менингитами

характерен для детей от 0 до 4 лет и составляет 10 на 100 тыс. детей. Взрослые болеют пневмококковыми менингитами реже, показатель заболеваемости 1-2,5 на 100 тыс. населения в год. Максимальная заболеваемость среди взрослого населения приходится на возраст от 45 до 64 лет. Летальность при пневмококковом менингите доходит до 30%. Мужчины болеют чаще, чем женщины [2, 3, 11].

Летальность при пневмококковом менингите в РФ в 2015 году составила 0,04 на 100 тыс. населения [1]. В возрастной структуре летальных исходов основная доля приходится на возрастную группу старше 45 лет, из них 29% – лица 45-64 лет; 30% – старше 65 лет [1, 3].

Пневмококковый менингит обычно не имеет широкого эпидемического распространения и, как правило, развивается у лиц с ослабленной иммунной защитой на фоне уже имеющейся пневмококковой инфекции (синуситы, средние отиты, пневмонии и т.п.) [4].

Выжившие пациенты после пневмококкового менингита чаще, чем после принесённых других типов бактериального менингита, имеют неврологические и другие серьезные осложнения [12-15]. Метаанализ показал, что 32% пациентов с перенесенным пневмококковым менингитом имели осложнения [16]. Патофизиологические механизмы, приводящие к неврологическим повреждениям у больных бактериальным менингитом, сложны и многогранны, обусловлены секрецией мощных бактериальных токсинов и избыточными им-

мунными реакциями хозяина против инвазирующих пневмококков в спинномозговой жидкости [17-19].

Комплексное лечение бактериального пневмококкового менингита включает этиотропную антибактериальную терапию, адьювантную гормональную терапию, симптоматическую терапию и нейропротективную терапию.

Этилметилгидроксипиридинсукцинат является антиоксидантом, обладает антигипоксическим, мембранопротекторным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим эффектами. Является основным компонентом таких препаратов, как Мексидол, Мексикор, Мексиприм, Метдомексин, Нейрокс. Механизм действия этилметилгидроксипиридинсукцината обусловлен его антигипоксическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Повышает концентрацию дофамина в головном мозге. Этилметилгидроксипиридинсукцинат усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания креатинфосфата и АТФ, способствует активации энергосинтезирующих функций митохондрий [20].

Цель исследования. Исследование церебропротективных свойств препарата «Мексидол» на модели пневмококкового бактериального менингита в экспериментальных условиях.

Материалы и методы исследования. В экспериментальном исследовании

участвовали 50 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 только антибактериальную терапию цефтриаксоном; третья – группа с моделированным пневмококковым менингитом, получавшая в качестве лечения цефтриаксон и «Мексидол» в дозе 15 мг/кг; четвертая – группа с моделированным пневмококковым менингитом, получавшая в качестве лечения цефтриаксон и «Мексидол» в дозе 7,5 мг/кг; пятая – группа с моделированным пневмококковым менингитом, получавшая в качестве лечения цефтриаксон и «Мексидол» в дозе 3,75 мг/кг. Животные содержались в стандартных условиях вивария НИУ «БелГУ» со свободным доступом к еде и воде. Содержание животных и постановка эксперимента проводилась в соответствии с требованием приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 г. и №267 РФ от 19.06.2003 г., а также международным правилам «Guide for the Care and of Laboratory Animals». 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 $5 \cdot 10^9$ 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 рас-

полагали в положении лежа и наклоняли голову вниз приблизительно под углом 45°, так чтобы визуализировалась ромбовидная ямка, между затылочным бугром и атлантом. Пункцию субарахноидального пространства производили с помощью 23-G иглы, держа крысу одной рукой за тазовый пояс. Для индукции менингита вводили 10 мкл суспензии, содержащей 3 серотипа *S. pneumoniae* в концентрации $5 \cdot 10^9$ КОЕ/мл. Затем животных возвращали в свои клетки. Через восемнадцать часов развитие 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. Этилметилгидроксипиридинсукцинат (препарат «Мексидол») вводился внутримышечно через 7 часов после индукции менингита в указанных выше дозировках.

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 (таблица 1).

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 конечностей | 2-3 | 1 | 0 |
| Паралич конечностей | 4 конечностей | 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 |

Степень неврологического дефицита оценивали по общей сумме баллов. При этом 0 баллов свидетельствует о максимальной выраженности нарушений, а 21 балл – об их отсутствии.

С помощью устройства для оценки мышечной силы конечностей мелких лабораторных животных в эксперименте определяли удельную силу крыс.

Оценку ориентировочно-исследова-

тельского поведения крыс проводили с помощью «Инфракрасного монитора активности». Оценивали общую активность, стереотипы движения, максимальную скорость, общую дистанцию, время отдыха в у.е., используя программное обеспечение ActiTrack. В эксперименте использовалась установка фирмы Panlab Harvard Apparatus LE8825.

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 времени. 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 $TВ / (ТА + ТВ)$; где ТА – это время, затраченное на изучение знакомого объекта А и ТВ, – это время, потраченное на изучение нового объекта В.

Во время теста на долговременную память распознавания объектов, который проводился через 24 часа после трениров-

ки, 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.

Результаты и их обсуждение. В группе интактных крыс летальность отсутствовала, в контрольной группе летальность за период наблюдения составила 40 % (рисунок). В группах, получавших препарат «Мексидол» в дозах 15 мг/кг и 7,5 мг/кг, летальность была меньше по сравнению с контрольной группой на 15 %. В группе, получавшей препарат «Мексидол» в дозе 3,75 мг/кг, степень летальности приближалась к аналогичному показателю в контрольной группе и составила 38%.

Крысы, получавшие «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, имели более высокую клиническую оценку состояния здоровья в первые и на пятые сутки наблюдения по сравнению с животными из группы контроля ($p < 0,05$) (таблица 2). Нормальная активность животных в данной группе восстанавливалась к 7-м суткам после моделирования патологии, в контрольной группе – к 8-м суткам. Но различия в группах были статистически не значимы. В группах, получавших «Мексидол» в дозе 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг, показатели мало отличались от показателей группы контроля. Более того, в контрольной группе крысы на 8 сутки после моделирования патологии имели среднюю оценку – 5 баллов. В группе, получавшей «Мексидол» в дозе 7,5 мг/кг, средняя оценка на 10-е сутки составила 4,5 балла. А в группе, получавшей «Мексидол» в дозе 3,75 мг/кг, на 9-е сутки средняя оценка равнялась 5 баллам.

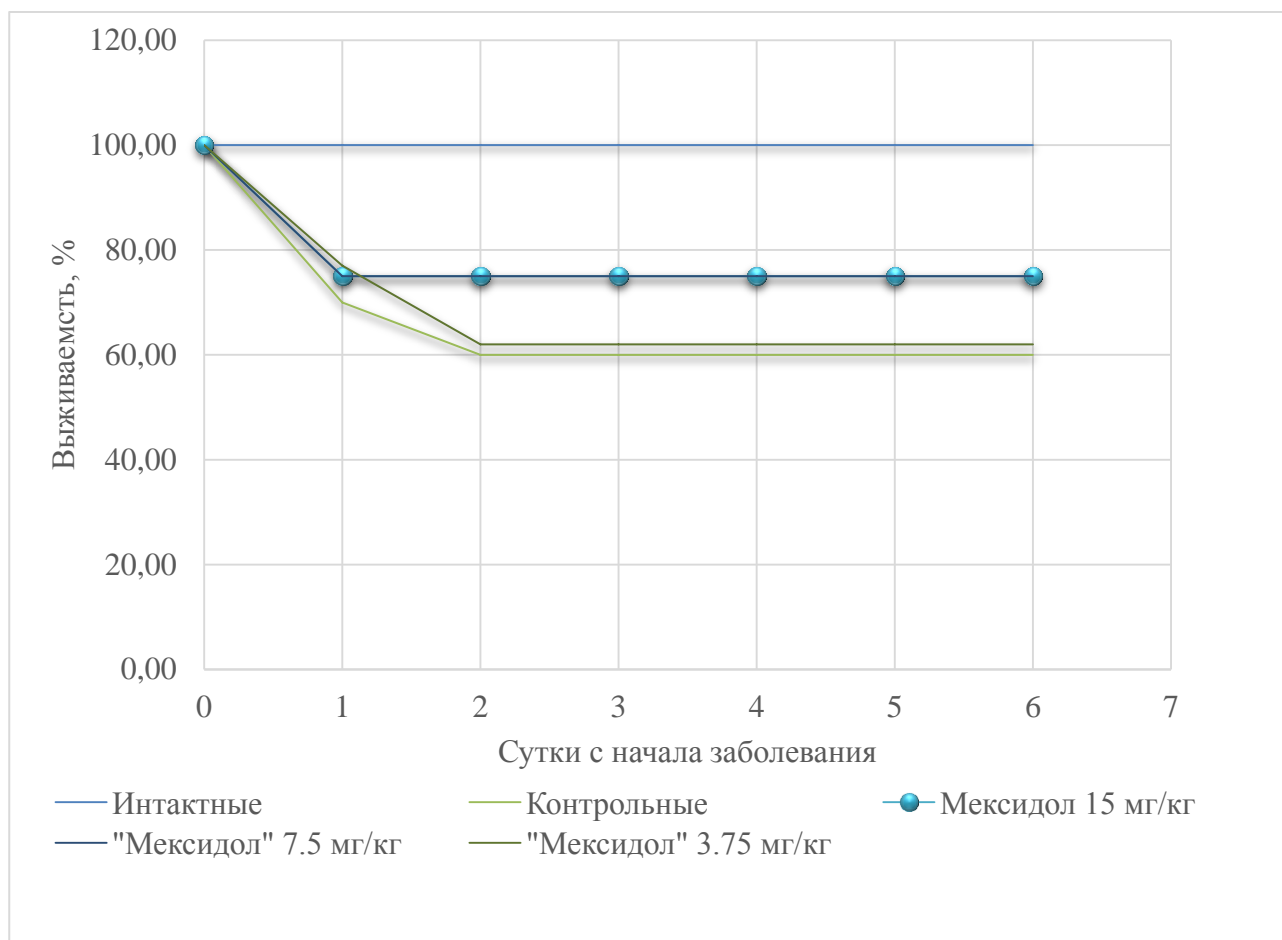


Рис. Влияние препарата «Мексидол» в дозах 15 мг/кг, 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг на выживаемость при моделировании пневмококкового менингита у крыс в условиях эксперимента (n=10), %

Fig. Effect of the drug «Mexidol» at doses of 15 mg / kg, 7.5 mg/kg and 3.75 mg/kg on survival in modeling pneumococcal meningitis in rats under experimental conditions (n=10), %

Таблица 2

Влияние препарата «Мексидол» в дозах 15 мг/кг, 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг на состояние здоровья крыс на 1,3,5,7 и 8-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) (M±m; n=10)

Table 2

Effect of the drug «Mexidol» at doses of 15 mg / kg, 7.5 mg / kg and 3.75 mg/kg on the health of rats on day 1, 3, 5, 7 and 8 after modeling pneumococcal meningitis in experimental conditions (by the average score in the group) (M±m; n=10)

| Период | Группы | | | | |
|---------|-----------|-------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| | интактные | контрольные | «Мексидол» 15 мг/кг | «Мексидол» 7,5 мг/кг | «Мексидол» 3,75 мг/кг |
| 1 сутки | 5 | 3,29±0,42 | 3,83±0,48* | 3,43±0,43# | 3,43±0,43# |
| 3сутки | 5 | 4,14±0,34 | 4,5±0,22* | 4,17±0,48# | 4,17±0,54# |
| 5 сутки | 5 | 4,83±0,17 | 4,83±0,17# | 4,5±0,5# | 4,5±0,5# |
| 7 сутки | 5 | 4,83±0,17 | 5,0±0# | 4,5±0,5# | 4,5±0,5# |
| 8 сутки | 5 | 5±0 | 5,0±0,5# | 4,5±0,5# | 4,5±0,5# |
| 9 сутки | 5 | 5±0 | 5,0±0,5# | 4,5±0,5# | 5,0±0,5# |
| 10сутки | 5 | 5±0 | 5,0±0,5# | 4,5±0,5# | 5,0±0,5# |

Примечание: здесь и везде далее * – p<0,05; # – p>0,05 по отношению к контрольной группе крыс

Note: here and hereinafter * – p<0.05; # – p>0.05 relative to the control group of rats

Крысы, получавшие «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, имели меньшую степень неврологического дефицита на 1-е, 5-е и 8-е сутки после моделирования патологии по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (таблица 3). В первые сутки неврологический дефицит в группе, получавшей «Мек-

сидол» в дозе 15 мг/кг, был меньше на 0,97 балла, на 5-е сутки – 1 балл, на 8-е сутки – 1,33 балла. Степень неврологического дефицита в группах, получавших «Мексидол» в дозе 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг, практически не отличалась от степени неврологического дефицита группы контроля.

Таблица 3

Влияние препарата «Мексидол» в дозах 15 мг/кг, 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг на тяжесть неврологических повреждений у крыс в исследуемых группах на 1-е, 5-е и 8-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) ($M \pm m$; $n=10$)

Table 3

Effect of the drug «Mexidol» at doses of 15 mg / kg, 7.5 mg / kg and 3.75 mg/kg on the severity of neurological damage in rats in the study groups on the 1st, 5th and 8th day after modeling pneumococcal meningitis in experimental conditions (by the average score in the group) ($M \pm m$; $n=10$)

| Период | Группы | | | | |
|---------|-----------|-------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | интактные | контрольные | «Мексидол» 15 мг/кг | «Мексидол» 7,5 мг/кг | «Мексидол» 3,75 мг/кг |
| 1 сутки | 21 | 13,86±0,66 | 14,83±0,86* | 13±1,29# | 14,29±1,03# |
| 5 сутки | 21 | 15,0±1,16 | 16,0±1,2* | 14,83±0,3# | 14,67±1,02# |
| 8 сутки | 21 | 17,0±1,69 | 18,33±1,74* | 17,17±0,7# | 16,67±1,2# |

Примечание: здесь и везде далее * – $p < 0,05$; # – $p > 0,05$ по отношению к контрольной группе крыс
Note: here and hereinafter* – $p < 0.05$; # – $p > 0.05$ relative to the control group of rats

В контрольной группе удельная сила на 1-е, 5-е и 10-е сутки после развития менингита равнялась 48,7%, 64% и 67,4% от исходных показателей удельной силы (таблица 4). В группе, получавшей «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, удельная сила была выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В 1-е сутки после моделирования патологии она составила 60% от исходной, на 5-е сутки – 68,2%, на 10-е сутки – 76,6%. Различия в группах на 1-е и 10-е сутки статистически значимы, на 5-е сутки – статистически не значимы. Крысы, получавшие «Мексидол» в дозе 7,5 мг/кг, имели удельную силу на 1-е и 5-е сутки после моделирования патологии аналогичную группе контроля. На 10-е сутки удельная сила в данной группе была выше 7,6% по сравнению с контрольной группой. Но различия в группах были статистически не

значимы. У крыс, получавших «Мексидол» в дозе 3,75 мг/кг, показатели удельной силы несколько хуже по сравнению с группой контроля. Удельная сила в данной группе на 1-е, 5-е, 10-е сутки составила 49%, 62,5% и 65,9% от исходной, соответственно.

При сравнении двигательной активности животных контрольной группы с группой, получавшей «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, на 1-е и 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в тесте актиметрии на инфракрасном мониторе активности IR Actimeter, установлено, что активность крыс в данной группе была выше относительно контрольной группы ($p < 0,05$) (таблицы 5, 6). Данная группа животных более активная, развивает большую скорость, проходит значительно более длинную дистанцию. Времяотдыха в

этой группениже, в сравнении с контролем. В группах, получавших «Мексидол» в дозах 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг, статистически

значимых отличий по сравнению с группой контроля не было выявлено.

Таблица 4

Влияние препарата «Мексидол» в дозах 15 мг/кг, 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг на показатели удельной силы крыс в исследуемых группах на 1-е, 5-е и 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) ($M \pm m$; $n=10$)

Table 4

Effect of the drug «Mexidol» at doses of 15 mg / kg, 7.5 mg / kg and 3.75 mg/kg on the specific strength of rats in the study groups on the 1st, 5th and 10th day after modeling pneumococcal meningitis in experimental conditions (by the average score in the group) ($M \pm m$; $n=10$)

| Период | Группы | | | | |
|----------|-----------|-------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| | интактные | контрольные | «Мексидол» 15 мг/кг | «Мексидол» 7,5 мг/кг | «Мексидол» 3,75 мг/кг |
| исходные | 5,74±0,34 | 5,10±0,31 | 5,98±0,23 | 4,25±0,26 | 5,85±0,28 |
| 1 сутки | 5,72±0,16 | 2,45±0,35 | 3,63±0,3* | 2,19±0,56# | 2,92±0,45# |
| 5 сутки | 5,87±0,15 | 3,31±0,4 | 4,09±0,4# | 2,8±0,65# | 3,66±0,24# |
| 10 сутки | 5,68±0,29 | 3,44±0,44 | 4,59±0,26* | 3,19±0,27# | 3,86±0,34# |

Примечание: здесь и везде далее * – $p < 0,05$; # – $p > 0,05$ по отношению к контрольной группе крыс
Note: here and hereinafter* – $p < 0.05$; # – $p > 0.05$ relative to the control group of rats

Таблица 5

Влияние препарата «Мексидол» в дозах 15 мг/кг, 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг на поведенческую активность животных на 1-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в тесте актиметрии ($M \pm m$; $n=10$)

Table 5

Effect of the drug «Mexidol» at doses of 15 mg / kg, 7.5 mg/kg and 3.75 mg/kg on the behavioral activity of animals on the 1st day after modeling pneumococcal meningitis in the actimetry test ($M \pm m$; $n=10$)

| Период | Группы | | | | |
|-----------------------------|----------------|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| | интактные | контрольные | «Мексидол» 15 мг/кг | «Мексидол» 7,5 мг/кг | «Мексидол» 3,75 мг/кг |
| Общая активность, у.е. | 1234,9±76,43 | 345,86±108,47 | 398,17±113,04* | 393±96,21# | 302,25±187,82# |
| Стереотипы движения, у.е. | 96,9±10,26 | 27,71±7,2 | 38,83±12,68* | 1,5±10,03# | 23±10,71# |
| Максимальная скорость, у.е. | 34,97±0,62 | 13,67±2,7 | 17,27±1,98* | 15,88±3,1# | 15,03±3,21# |
| Общая дистанция, у.е. | 2901,15±139,49 | 535,64±132,87 | 767,78±268,8* | 615,5±192,85# | 447,5±238,85# |
| Время отдыха, у.е. | 49,82±9,96 | 207,05±28,66 | 162,93±20,5# | 175,45±19,39# | 189,95±26,27# |

Примечание: здесь и везде далее * – $p < 0,05$; # – $p > 0,05$ по отношению к контрольной группе крыс
Note: here and hereinafter* – $p < 0.05$; # – $p > 0.05$ relative to the control group of rats

Таблица 6

Влияние препарата «Мексидол» в дозах 15 мг/кг, 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг на поведенческую активность животных на 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в тесте актиметрии ($M \pm m; n = 10$)

Table 6

Effect of «Mexidol» at doses of 15 mg / kg, 7.5 mg/kg and 3.75 mg/kg on the behavioral activity of animals on the 10th day after modeling pneumococcal meningitis in the actimetry test ($M \pm m; n = 10$)

| Период | Группы | | | | |
|-----------------------------|----------------|---------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | интактные | контрольные | «Мексидол» 15 мг/кг | «Мексидол» 7,5 мг/кг | «Мексидол» 3,75 мг/кг |
| Общая активность, у.е. | 1105±68,47 | 522± 81,15 | 728±24,38* | 639,6±81,14 [#] | 503,17±102,45 [#] |
| Стереотипы движения, у.е. | 96,10±7,96 | 50,17±9,99 | 70,67±13,8* | 58,4±6,64 [#] | 54,17±9,93 [#] |
| Максимальная скорость, у.е. | 42,89±5,38 | 24,97±0,65 | 29,25±3,36 [#] | 24,36±2,37 [#] | 24,28±2,46 [#] |
| Общая дистанция, у.е. | 2460,67±173,76 | 1099,3±189,23 | 1431,43±80,16* | 1176,8±125,03 [#] | 1147,3±245,76 [#] |
| Время отдыха, у.е. | 45,2±7,33 | 147,06±18,31 | 108,56±28,58* | 149,36±20,6 [#] | 130,4±23,98 [#] |

Примечание: здесь и везде далее * – $p < 0,05$; # – $p > 0,05$ по отношению к контрольной группе крыс
Note: here and hereinafter* – $p < 0.05$; # – $p > 0.05$ relative to the control group of rats

В ходе проведения теста «Задача распознавания объектов» на 10-е сутки после моделирования патологии было выявлено, что индекс распознавания при оценке кратковременной памяти у крыс, получавших «Мексидол» в дозах 15 мг/кг и 7,5 мг/кг,

был достоверно выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (таблица 7). Индекс распознавания при оценке долговременной памяти у крыс был достоверно выше в группе, получавшей «Мексидол» в дозе 15 мг/кг, относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 7

Влияние препарата «Мексидол» в дозах 15 мг/кг, 7,5 мг/кг и 3,75 мг/кг на кратковременную и долговременную память у крыс на 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита ($M \pm m; n = 10$)

Table 7

Effect of «Mexidol» at doses of 15 mg / kg, 7.5 mg/kg and 3.75 mg/kg on short-term and long-term memory in rats on the 10th day after modeling pneumococcal meningitis

| Период | Группы | | | | |
|---|-----------|-------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
| | интактные | контрольные | «Мексидол» 15 мг/кг | «Мексидол» 7,5 мг/кг | «Мексидол» 3,75 мг/кг |
| Индекс распознавания кратковременной памяти | 0,4±0,05 | 0,93± 0,01 | 0,71±0,04* | 0,72±0,1* | 0,83±0,6 [#] |
| Индекс распознавания долговременной памяти | 0,56±0,06 | 0,95±0,03 | 0,71±0,04* | 0,78±0,04 [#] | 0,8±0,03 [#] |

Примечание: здесь и везде далее * – $p < 0,05$; # – $p > 0,05$ по отношению к контрольной группе крыс
Note: here and hereinafter* – $p < 0.05$, # - $p > 0.05$ relative to the control group of rats

Заключение: В эксперименте было выявлено, что препарат «Мексидол» в дозе 15 мг/кг обладает церебропротективным действием на модели бактериального

пневмококкового менингита, что подтверждается данными летальности, степенью неврологического дефицита, показателями удельной силы, поведенческой активности,

индексами распознавания кратковременной и долговременной памяти.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Королева ИС, Белошицкий ГВ, Королева МА, и др. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(5):6-13. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-6-13>
2. van de Beek D, Cabellos C, Dzurkova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(3):S37-S62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
3. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций (НАСКИ). Современная ситуация по пневмококковым инфекциям в мире и в Российской Федерации [Электронный ресурс] [дата обращения 30.10.2019]. URL: <http://nasci.ru>
4. Елистратова ТА, Тихонова ЕП, Протасова ИН, и др. Пневмококковый менингит у взрослых: клиникоэпидемиологические и диагностические аспекты. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(3):63-67. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67>
5. Белошицкий ГВ, Королева ИС, Кошкина НА. Менингиты пневмококковой этиологии в Российской Федерации. В: Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Материалы второй Российской научно-практической конференции. Москва; 2008.
6. Брико НИ. Распространенность и возможности профилактики пневмококковой инфекции в мире и России. Бюллетень «Вакцинация». Пневмококковая инфекция. 2009;2:3-4.
7. Шишов АС, Григорьевская УБ, Гурьянов АВ, и др. Некоторые клинические особенности бактериальных инфекций с синдромом гнойного менингита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(4):90-95.
8. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(3):519-537. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00009-08>
9. Венгеров ЮЯ, Нагибина МВ, Михайлова ЕП, и др. Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности. *Лечащий врач*. 2013;5:14-18.
10. Агаркова АА, Покровский МВ, Корокина ЛВ, и др. Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(2):84-92. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-84-92>
11. Мартынова ГП, Кутищева ИА, Богвилене ЯА, и др. Актуальность вакцинации против пневмококковой инфекции для детского населения г. Красноярска. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015;14(2):60-65. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-60-65>
12. Oligbu G, Collins S, Djennad A, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000 – June 30, 2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(9):1708-1718. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2509.180747>
13. Busl KM, Bleck TP. Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Current Infectious Disease Reports*. 2013;15(6):612-630. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0384-7>
14. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1693-702. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61186-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61186-6)
15. Erdem H, Elaldi N, Oztoprak N, et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *International Journal Infectious Diseases*. 2014;19:13-19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.012>
16. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Infectious Diseases*.

2010;61(2):114-124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.04.008>

17. Braun JS, Sublett JE, Freyer D, et al. Pneumococcal pneumolysin and H₂O₂ mediate brain cell apoptosis during meningitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(1):19-27. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI12035>

18. Hoffmann O, Priller J, Prozorovski T, et al. TRAIL limits excessive host immune responses in bacterial meningitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(7):2004-2013. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI30356>

19. Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2009;23(4):925-943. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.014>

20. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва: АстраФармСервис; 2011.

References

1. Koroleva IS, Beloshitsky GV, Koroleva MA, et al. Epidemiological aspects of pneumococcal meningitis in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(5):6-13. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-6-13>

2. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(3):S37-S62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>

3. National association of specialists in healthcare associated infections (NASKI). The current situation of pneumococcal infections in the world and in the Russian Federation [Internet][cited 2019 Oct 30]. Available from: <http://nasci.ru>. Russian.

4. Elistratova TA, Tikhonova EP, Protasov IN, et al. Pneumococcal meningitis in adults: clinical, epidemiological and diagnostic aspects. *Epidemiology and vaccination*. 2018;17(3):63-67. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67>

5. Beloshitsky VG, Koroleva IS, Koshkina NA. Meningitis of pneumococcal etiology in the Russian Federation. In: Current problems of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis. Proceedings of the Second Russian scientific-practical conference. Moscow; 2008. Russian.

6. Briko NI. Prevalence and possibilities of prevention of pneumococcal infection in the world and Russia. *Bulletin "Vaccination"*. Pneumococcal infection. 2009;2:3-4. Russian.

7. Shishov AS, Grigorevskaia UB, Gur'ianov AV, et al. Some clinical features of bacterial infections with a syndrome of purulent meningitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(4):90-95. Russian.

8. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(3):519-537. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00009-08>

9. Vengerov YuYa, Nagibina MV, Mikhailikova EP, et al. Pneumococcal meningitis. Problem of high rate of mortality. *Lechashchiy vrach*. 2013;5:14-18. Russian.

10. Agarkova AA, Pokrovskii MV, Korokina LV, et al. Diagnosis and current treatment of pneumococcal meningitis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;28(2):84-92. Russian. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-84-92>

11. Martynova GP, Kutischeva IA, Bogvilene YA, et al. The Relevance of Vaccination against Pneumococcal Disease to the Child Population of Krasnoyarsk. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(2):60-65. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-60-65>

12. Oligbu G, Collins S, Djennad A, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000 – June 30, 2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(9):1708-1718. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2509.180747>

13. Busl KM, Bleck TP. Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Current Infectious Disease Reports*. 2013;15(6):612-630. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0384-7>

14. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1693-702. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61186-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61186-6)

15. Erdem H, Elaldi N, Oztoprak N, et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *International Journal Infectious Diseases*. 2014;19:13-19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.012>

16. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income coun-

tries: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Infectious Diseases*. 2010;61(2):114-124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.04.008>

17. Braun JS, Sublett JE, Freyer D, et al. Pneumococcal pneumolysin and H₂O₂ mediate brain cell apoptosis during meningitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(1):19-27. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI12035>

18. Hoffmann O, Priller J, Prozorovski T, et al. TRAIL limits excessive host immune responses in bacterial meningitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(7):2004-2013. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI30356>

19. Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2009;23(4):925-943. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.014>

20. Handbook Vidal. *Drugs in Russia*. Moscow: AstraFarmServis; 2011. Russian.

Статья поступила в редакцию 03 октября 2019 г.
Поступила после доработки 30 января 2020 г.
Принята к печати 19 марта 2020 г.

Received 3 October 2019
Revised 30 January 2020
Accepted 19 March 2020

Информация об авторах

София Яковлевна Скачилова, доктор химических наук, профессор, заведующая отделом химии и технологии синтетических лекарственных средств АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», E-mail: skachilova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4486-8883.

Алина Анатольевна Агаркова, консультант отдела химии и технологии синтетических лекарственных средств АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», E-mail: lina.agarkova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2538-2696.

Information about the authors

Sofia Ya. Skachilova, *Doct. Sci. (Chemistry)*, Professor, Head of the Department of Chemistry and Technology of Synthetic Medicines, All-Russian Research Center for Safety of Bioactive Substances, E-mail: skachilova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4486-8883.

Alina A. Agarkova, Consultant at the Department of Chemistry and Technology of Synthetic Medicines, All-Russian Research Center for Safety of Bioactive Substances, E-mail: lina.agarkova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2538-2696.