

Влияние новых производных 3-гидроксипиридина на развитие отека мозга при бактериальном гнойном менингите в экспериментальных условиях

А.А. Агаркова, М.В. Покровский, П.Д. Колесниченко, А.В. Нестеров

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Резюме

Бактериальный гнойный менингит (БГМ) является одним из наиболее тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний нервной системы, который характеризуется высокой летальностью и частым развитием остаточного неврологического дефицита. Отек и набухание головного мозга – наиболее частая причина смерти больных нейротрофическими инфекциями. Наиболее часто отек мозга развивается при пневмококковом менингите, который отличается самой высокой летальностью среди всех бактериальных менингитов. Целью нашей работы явилось изучение влияния новых производных 3-гидроксипиридина, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты (ЭМГДФК) и бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты (Б-ЭМГДФК), на степень отека мозга при моделировании БГМ в условиях эксперимента. **Материал и методы.** БГМ моделировали путем введения в субарахноидальное пространство головного мозга крыс суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации 5×10^9 КОЕ/мл. Степень выраженности отека мозга оценивали путем определения содержания общей воды, свободной и связанной ее фракций в мозговой ткани, а также коэффициента гидратации (чем он меньше, тем более выражен отек головного мозга). Содержание фракций воды в мозговой ткани определяли термогравиметрическим методом. **Результаты и их обсуждение.** Через 24 часа после индукции менингита увеличивается содержание свободной воды и уменьшается количество связанной, что свидетельствует о развитии отека головного мозга. Коэффициент гидратации в группах, получавших ЭМГДФК в дозах 50 и 25 мг/кг, соответственно на 11,5 и 15,3 % больше, чем в контрольной ($p < 0,05$). У животных, получавших Б-ЭМГДФК в дозах 50, 25 и 12,5 мг/кг, коэффициент гидратации больше относительно контрольной группы на 23, 26,9 и 19,2 % соответственно ($p < 0,05$). **Заключение.** Наименее выражен отек мозга при применении Б-ЭМГДФК во всех трех исследуемых дозировках (50, 25 и 12,5 мг/кг). Введение ЭМГДФК в дозах 50 и 25 мг/кг также способствовало уменьшению степени отека мозга при моделировании БГМ в экспериментальных условиях.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, пневмококковый менингит, отек головного мозга, крысы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Агаркова А.А., e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru

Для цитирования: Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д., Нестеров А.В. Влияние новых производных 3-гидроксипиридина на развитие отека мозга при бактериальном гнойном менингите в экспериментальных условиях. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 32–37. doi: 10.18699/SSMJ20210304

The effect of new derivatives of 3-hydroxypyridine on the development of brain edema in bacterial purulent meningitis in experimental conditions

A.A. Agarkova, M.V. Pokrovsky, P.D. Kolesnichenko, A.V. Nesterov

Belgorod State National Research University
308015, Belgorod, Pobedy str., 85

Abstract

Bacterial purulent meningitis (BPM) is one of the most severe infectious and inflammatory diseases of the nervous system, which is characterized by high mortality and frequent development of residual neurological deficits. Edema and swelling of the brain is the most common cause of death in patients with neuroinfections. Most often, brain edema develops in pneumococcal meningitis (PM), which has the highest mortality rate among all bacterial meningitis. The aim of our work was to study the effect of new derivatives of 3-hydroxypyridine, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridinium 2.6-dichlorophenyl (amino)phenylethanoic acid (EMHDA) and bis(2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridinium) 2.6-dichlorophenyl (amino)phenylethanoic acid (B-EMHDA), on the degree of brain edema in the simulation of BPM in experimental conditions. **Material and methods.** BPM was modeled by injecting a suspension containing *Streptococcus pneumoniae* at a concentration of 5×10^9 CFU/ml into the subarachnoid space of the brain. The degree of severity of cerebral edema in rats was assessed by determining the content of total water, free and bound fractions in the brain tissue, as well as the hydration coefficient. The lower the hydration coefficient, the more pronounced the cerebral edema. Determination of the content of water fractions in brain tissue and blood was carried out by the thermogravimetric method. **Results and discussion.** 24 hours after the induction of meningitis, the free water content increases and the amount of bound water decreases. That testifies to the development of cerebral edema. Hydration coefficient in the group treated with EMHDA at a dose of 50 mg/kg, increased by 11.5 % relative to the control group; in the group receiving EMHDA at a dose of 25 mg/kg, increased by 15.3 % compared to the control group ($p < 0.05$). Hydration coefficient in the group treated with B-EMHDA at a dose of 50 mg/kg, increased by 23 % relative to the control group; in the group receiving B-EMHDA at a dose of 25 mg/kg, increased by 26.9 % compared to the control group; and the group receiving B-EMHDA at a dose of 12.5 mg/kg was 19.2 % higher relative to the control group ($p < 0.05$). **Conclusion.** Brain edema is least pronounced when using B-EMHDA at all three studied dosages – 50, 25 and 12.5 mg/kg. Injection of EMHDA at doses of 50 mg/kg and 25 mg/kg also helped to reduce the degree of brain edema when modeling BPM in experimental conditions.

Key words: bacterial purulent meningitis, pneumococcal meningitis, cerebral edema, rats.

Conflict of interest. The authors declared no conflict of interest.

Correspondence author: Agarkova A.A., e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru

Citation: Agarkova A.A., Pokrovsky M.V., Kolesnichenko P.D., Nesterov A.V. The effect of new derivatives of 3-hydroxypyridine on the development of brain edema in bacterial purulent meningitis in experimental conditions. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 32–37. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210304

Введение

Бактериальный гнойный менингит (БГМ) является одним из наиболее тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний нервной системы, который характеризуется высокой летальностью и частым развитием остаточного неврологического дефицита. По данным статистики в настоящее время БГМ встречается в 2–10 случаях на 100 000 населения. Смертность от БГМ в развитых странах составляет 15–25 %, в развивающихся – 54–70 %. У 40 % выживших возникают серьезные резидуальные неврологические и психорганические последствия, вплоть до инвалидизации [1–5].

Отек и набухание головного мозга – наиболее частая причина смерти больных нейроинфекциями [6–9]. Морфологически отек мозга представляет собой скопление жидкости во внеклеточном пространстве, причиной которого служит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, развивающегося в результате действия различных факторов: непосредственное повреждение эндотелиальных клеток патогенными

микроорганизмами и их токсинами, действие медиаторов воспаления и цитокинов. В результате происходят дислокация полушарий мозжечка и смещение их в большое затылочное отверстие, что приводит к сдавлению ствола мозга с расположенными в нем дыхательным и сосудодвигательным центрами. Возникающая ишемия сопровождается распадом миелина и гибелью нейронов ствола мозга. Непосредственной причиной смерти является, как правило, остановка дыхания [6, 10].

Наиболее часто отек мозга развивается при пневмококковом менингите, который отличается самой высокой летальностью среди всех бактериальных менингитов. При этом связь летального исхода с антибиотикорезистентностью пневмококка имеется не более чем у 10 % умерших. Такую высокую летальность связывают с биологическими свойствами возбудителя и особенностями патологического процесса, вызываемого пневмококком [6, 7, 11, 12]. Пневмококк имеет капсулу, обеспечивающую защиту от фагоцитоза. Это позволяет бактериям быстро распространяться из субарахноидального пространства не-

посредственно на вещество мозга. В отличие от бактериальных менингитов другой этиологии, при пневмококковом менингите фибринозно-гнойный экссудат формируется на поверхности мозга, а не в его оболочках, что способствует быстрому формированию энцефалических очагов, в толще которых возбудитель не доступен для antimicrobных препаратов. Поэтому при пневмококковом менингите рано развиваются отек и набухание головного мозга, приводящие к летальному исходу.

В клинической медицине и фармакологии широко используются различные производные 3-гидроксипиридина, которые характеризуются широким спектром фармакологических эффектов (антигипоксический, нейропротекторный, антистрессовый, ноотропный, вегетотропный, противоишемический, анксиолитический и другие). Механизм действия производных 3-гидроксипиридина направлен на блокирование процессов перекисного окисления липидов и активацию ферментов антиоксидантной защиты, участвующих в образовании и ингибировании активных форм кислорода и перекисей липидов [13, 14]. Поскольку при развитии менингита и менингоэнцефалита основным морфологическим субстратом является отек и набухание головного мозга, мы решили исследовать влияние новых синтезированных производных 3-гидроксипиридина на степень его выраженности у крыс в условиях эксперимента. Данные соединения были синтезированы группой ученых во Всероссийском научном центре по безопасности БАВ.

Цель исследования – изучить влияние новых производных 3-гидроксипиридина, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты (ЭМГДФК) и бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты (Б-ЭМГДФК), на развитие отека мозга при БГМ в условиях эксперимента.

Материал и методы

Исследование выполнено на 80 половозрелых крысах-самках линии *Wistar* массой 230–260 г. Животные были разделены на 8 групп: 1) интактную ($n=10$); 2) контрольную группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую только цефтриаксон ($n=10$); 3) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и ЭМГДФК в дозе 50 мг/кг ($n=10$); 4) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и ЭМГДФК в дозе 25 мг/кг ($n=10$); 5) группу с моделированным пневмококковым ме-

нингитом, получавшую цефтриаксон и ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг ($n=10$); 6) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и Б-ЭМГДФК в дозе 50 мг/кг ($n=10$); 7) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и Б-ЭМГДФК в дозе 25 мг/кг ($n=10$); 8) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон и Б-ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг ($n=10$). Содержание животных осуществлялось в стандартных условиях вивария НИУ Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Все животные имели свободный доступ к еде и воде. При постановке эксперимента соблюдались требования Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Пункцию субарахноидального пространства проводили под наркозом препаратами «Хлоралгидрат» 160 мг/кг и «Золетил» 60 мг/кг внутривенно.

В качестве возбудителя использовали 3 серотип *Streptococcus pneumoniae*. Микроорганизм культивировали в 10 мл бульона Тодда–Хьюита в течение 12 часов с последующим разбавлением свежим бульоном и выращивали до логарифмической фазы. Готовую культуру центрифугировали (10 мин, 5000 об/мин), затем суспендировали в стерильном физиологическом растворе до достижения концентрации 5×10^9 КОЕ/мл [15].

Пневмококковый менингит моделировали следующим образом. Сначала, используя депиляционный крем, удаляли волосяной покров в области предполагаемой пункции, затем проводили антисептическую обработку. Животное располагали 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 иглы 23G, держа крысу одной рукой за тазовый пояс. Для индукции менингита вводили 10 мкл суспензии, содержащей 3 серотип *S. pneumoniae* в концентрации 5×10^9 КОЕ/мл. Затем животных возвращали в свои клетки. Через 18 часов развитие менингита было подтверждено количественной культурой 5 мкл спинномозговой жидкости, которую получали путем пункции субарахноидального пространства. Лечение начинали через 18 часов, крысы внутримышечно получали цефтриаксон (Vogimed, Россия) в 0,9 % растворе NaCl (100 мг/кг массы тела) [15, 16]. ЭМГДФК и Б-ЭМГДФК в 0,9 % растворе NaCl вводили внутримышечно однократно через 7 часов после индукции менингита в указанных выше дозировках.

Для оценки процессов гидратации животных выводили из эксперимента через 24 часа после индукции менингита. Следуя этическим нормам, проводили эвтаназию в CO₂-камере. Степень выраженности отека мозга крыс оценивали путем определения термогравиметрическим методом содержания общей воды, свободной и связанной ее фракций в мозговой ткани, а также коэффициента гидратации (отношение массы связанной и свободной воды; чем он меньше, тем более выражен отек головного мозга) [17].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (*M*), ошибку среднего арифметического значения (*m*), и представляли в виде *M* ± *m*. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при *p* < 0,05.

Результаты и их обсуждение

Оценка степени гидратации головного мозга крыс после индукции менингита показала, что в контрольной группе содержание общей и свободной воды больше по сравнению с интактными животными соответственно на 2,67 и 6,52 %, а содержание связанной воды и коэффициент гидратации – меньше (соответственно на 3,91 и 27,7 %, *p* < 0,05) (таблица), что свидетельствует о развитии отека головного мозга.

В группе, получавшей наряду с цефтриаксом ЭМГДФК в дозе 50 мг/кг, содержание общей и свободной воды меньше относительно

контрольной группы соответственно на 2,27 и 3,22 %, а содержание связанной воды и коэффициент гидратации – больше (соответственно на 0,95 и 11,50 %, *p* < 0,05) (см. таблицу). Показатели содержания воды в головном мозге животных, получавших ЭМГДФК в дозе 25 мг/кг, по сравнению с контрольной группой были следующими: содержание общей воды меньше на 1,75 %, содержание свободной воды меньше на 3,08 %, содержание связанной воды больше на 1,33 %, коэффициент гидратации больше на 15,30 % (*p* < 0,05). В группе, получавшей ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг, содержание общей воды на 0,24 % больше относительно контрольной группы, содержание свободной воды меньше на 0,50 %, а содержание связанной воды и коэффициент гидратации больше на 0,74 и 7,60 % соответственно (*p* > 0,05).

Таким образом, процессы гидратации головного мозга через 24 часа после индукции менингита были статистически значимо менее выражены в группах, получавших исследуемое вещество в дозе 50 и 25 мг/кг, а применение ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг эффекта не оказывало.

В группе, получавшей Б-ЭМГДФК в дозе 50 мг/кг, содержание общей и свободной воды меньше в сравнении с контрольной группой соответственно на 2,24 и 4,56 %, а содержание связанной воды и коэффициент гидратации больше соответственно на 2,32 и 23,00 % (*p* < 0,05) (см. таблицу). В головном мозге животных, получавших Б-ЭМГДФК в дозе 25 мг/кг, изменения име-

Таблица. Влияние ЭМГДФК и Б-ЭМГДФК на содержание фракций воды в ткани головного мозга крыс при моделировании пневмококкового менингита

Table. Effect of EMHDA and B-EMHDA on the processes of hydration of the rat brain in the simulation of pneumococcal meningitis

Группа	Содержание общей воды, %	Содержание свободной воды, %	Содержание связанной воды, %	Коэффициент гидратации
Интактные	75,87 ± 0,22	55,38 ± 0,19	20,49 ± 0,17	0,36 ± 0,03
Контроль (цефтриаксон)	78,48 ± 0,17*	61,9 ± 0,15*	16,58 ± 0,14*	0,26 ± 0,04*
Цефтриаксон + ЭМГДФК				
50 мг/кг	76,21 ± 0,09 [#]	58,68 ± 0,12 [#]	17,53 ± 0,11 [#]	0,29 ± 0,003 [#]
25 мг/кг	76,73 ± 0,14 [#]	58,82 ± 0,19 [#]	17,91 ± 0,18 [#]	0,30 ± 0,004 [#]
12,5 мг/кг	78,72 ± 0,18	61,4 ± 0,12	17,32 ± 0,09	0,28 ± 0,005
Цефтриаксон + Б-ЭМГДФК				
50 мг/кг	76,24 ± 0,11 [#]	57,34 ± 0,08 [#]	18,9 ± 0,16 [#]	0,32 ± 0,002 [#]
25 мг/кг	77,18 ± 0,14 [#]	57,85 ± 0,21 [#]	19,33 ± 0,17 [#]	0,33 ± 0,003 [#]
12,5 мг/кг	77,34 ± 0,16 [#]	58,7 ± 0,15 [#]	18,64 ± 0,09 [#]	0,31 ± 0,006 [#]

Примечание. Обозначены статистически значимые (*p* < 0,05) отличия от величин соответствующих показателей: * – интактных крыс, # – крыс группы контроля.

ли такую же направленность и составили 1,30, 4,05, 2,75 и 26,9 % соответственно ($p < 0,05$). Показатели гидратации головного мозга животных, получавших Б-ЭМГДФК в дозе 12,5 мг/кг, по сравнению с контрольной группой были следующими: содержание общей воды меньше на 1,15 %, содержание свободной воды меньше на 3,20 %, содержание связанной воды больше на 2,06 %, коэффициент гидратации больше на 19,20 % ($p < 0,05$). Таким образом, Б-ЭМГДФК в указанных дозировках оказывал положительное влияние на процессы гидратации головного мозга у крыс при моделировании пневмококкового менингита. Во всех группах, получавших исследуемое соединение, статистически достоверно уменьшалось содержание общей и свободной воды и увеличивалось содержание связанной воды в сравнении с группой контроля, что говорит об уменьшении степени отека мозга у животных, получавших Б-ЭМГДФК, и, следовательно, о его церебропротективном действии.

Заключение

Новые производные 3-гидроксипирида положительно влияют на процессы гидратации головного мозга крыс при моделировании БГМ. Наименее выражен отек мозга при применении Б-ЭМГДФК во всех трех исследуемых дозировках – 50, 25 и 12,5 мг/кг. Применение ЭМГДФК в дозах 50 и 25 мг/кг также способствовало уменьшению степени отека мозга.

Список литературы / References

1. Busl K.M., Bleck T.P. Bacterial infections of the central nervous system. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15 (6): 612–630. doi: 10.1007/s11908-013-0384-7
2. Van de Beek D., Brouwer M.C., Thwaites G.E., Tunkel A.R. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012; 380: 1693–1702. doi:10.1016/S0140-6736(12)61186-6
3. Wall E.C., Cartwright K., Scarborough M., Ajdukiewicz K.M., Goodson P., Mwambene J., Zijlstra E.E., Gordon S.B., French N., Faragher B., Heyderman R.S., Lalloo D.G. High mortality amongst adolescents and adults with bacterial meningitis in sub-Saharan Africa: An analysis of 715 cases from Malawi. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e69783. doi: 10.1371/journal.pone.0069783
4. Erdem H., Elaldi N., Oztoprak N., Sengoz G., Ak O., Kaya S., Inan A., Nayman-Alpat S., Ulu-Kilic A., Pekok A.U., Gunduz A., Gozel M.G., Pehlivanoglu F., Yasar K., Yilmaz H., Hatipoglu M., Cicek-Senturk G., Akcam F.Z., Inkaya A.C., Kazak E., Sagmak-Tartar A., Tekin R., Ozturk-Engin D., Ersoy Y., Sipahi O.R., Guven T., Tuncer-Ertem G., Ala-

bay S., Akbulut A., Balkan I.I. ... Vahaboglu H. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 19: 13–19. doi: 10.1016/j.ijid.2013.09.012

5. Miranda J., Tunkel A.R. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2009; 23: 925–943. doi: 10.1016/j.idc.2009.06.014

6. Венгеров Ю.Я., Ченцов В.Б., Нагибина М.В., Смирнова Т.Ю., Молотилова Т.Н., Крючкова Г.В., Чернышов Д.В., Михалинова Е.А., Мясников В.А. Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами. *Consilium Medicum.* 2010; 12 (4): 54–67.

Vengerov Yu.Ya., Chentsov V.B., Nagibina M.V., Smirnova T.Yu., Molotilova T.N., Kryuchkova G.V., Chernyshov D.V., Mikhailinova E.A., Myasnikov V.A. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with bacterial purulent meningitis. *Consilium Medicum.* 2010; 12 (4): 54–67. [In Russian].

7. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003. 320 с.

Sorokina M.N., Ivanova V.V., Skripchenko N.V. Bacterial meningitis in children. Moscow: Meditsina, 2003. 320 p. [In Russian].

8. Brouwer M.C., van de Beek D. Bacterial meningitis. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2012; 119 (5): 238–242. doi: 10.5177/tntvt.2012.05.11231

9. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Волкова О.Е., Беликова Е.В., Байкова Л.Б., Чернышев Д.В., Смирнова Т.Ю., Тишкевич О.А., Пархоменко Ю.Г. Отек и набухание головного мозга при нейроинфекциях. *Эпидемиол. и инфекц. болезни.* 2015; 20 (3): 17–22.

Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Volkova O.E., Belikova E.V., Baykova L.B., Chernyshev D.V., Smirnova T.Yu., Tishkevich O.A., Parkhomenko Yu.G. Edema and swelling of the brain in neuroinfections. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases.* 2015; 20 (3): 17–22. [In Russian].

10. Barichello T., Generoso J.S., Milioli G., Elias S.G., Teixeira A.L. Pathophysiology of bacterial infection of the central nervous system and its putative role in the pathogenesis of behavioral changes. *Braz. J. Psychiatry.* 2013; 35 (1): 81–87. doi: 10.1016/j.rbp.2012.11.0

11. Ricci S., Gerlini A., Pammolli A., Chiavolini D., Braione V., Tripodi S.A., Colombari B., Blasi E., Oggioni M.R., Peppoloni S., Pozzi G. Contribution of different pneumococcal virulence factors to experimental meningitis in mice. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13 (1): 444–460. doi: 10.1186/1471-2334-13-444

12. Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M., van der Poll T., van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (3): 557–591. doi: 10.1128/CMR.00008-11

13. Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов В.В., Скачилова С.Я., Карсанова С.К., Иванов Ю.В. Исследование некоторых фармакологических свойств нового производного 3-гидроксипиридина. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2016; 79 (2): 3–8.

Yasnetsov V.V., Tsublova E.G., Yasnetsov V.V., Skachilova S.Ya., Karsanova S.K., Ivanov Yu.V. Studying some pharmacological effects of new 3-hydroxypyridine derivative. *Экспериментальная и клиническая фармакология = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2016; 79 (2): 3–8. [In Russian].

14. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *Рос. мед. ж.* 2016; 24 (7): 434–438.

Voronina T.A. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2016; 24 (7): 434–438. [In Russian].

15. Barrichello T., Simões L., Generoso J., Sangiogo G., Danielski L.G., Florentino D., Domingui D., Comim C.M., 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

16. Barrichello T., Generoso J.S., Michelon C.M., Simões L.R., Elias S.G., Vuolo F., Comim C.M., 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

17. Фаращук Н.Ф., Цыганкова Г.М., Старовойтова Н.В., Янкович И.В. Способ исследования состояния адаптационных механизмов организма при экспериментальном токсическом гепатите. Пат. РФ № 2195651; опубл. 27.12.2002.

Farashchuk N.F., Tsygankova G.M., Starovoitova N.V., Yankovich I.V. A method for studying the state of the body's adaptive mechanisms in experimental toxic hepatitis. Patent RF 2195651; published 27.12.2002. [In Russian].

Сведения об авторах:

Алина Анатольевна Агаркова, ORCID: 0000-0002-2538-2696, e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru

Михаил Владимирович Покровский, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1493-3376, e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Павел Дмитриевич Колесниченко, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2434-994X, e-mail: kolesnichenko_p@bsu.edu.ru

Аркадий Витальевич Нестеров, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3822-4213, e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Alina A. Agarkova, ORCID: 0000-0002-2538-2696, e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru

Mikhail V. Pokrovsky, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1493-3376; e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Pavel D. Kolesnichenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2434-994X, e-mail: kolesnichenko_p@bsu.edu.ru

Arkady V. Nesterov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3822-4213; e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

Поступила в редакцию 18.02.2021

После доработки 02.03.2021

Принята к публикации 13.04.2021

Received 18.02.2021

Revision received 02.03.2021

Accepted 13.04.2021