



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4425 (2021.02); A61K 31/545 (2021.02); A61P 31/04 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2020144089, 30.12.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
30.12.2020Дата регистрации:  
07.07.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.12.2020

(45) Опубликовано: 07.07.2021 Бюл. № 19

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.  
Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Шевцовой  
И.В.

(72) Автор(ы):

Агаркова Алина Анатольевна (RU),  
Покровский Михаил Владимирович (RU),  
Скачилова София Яковлевна (RU),  
Симакина Екатерина Александровна (RU),  
Садчикова Наталья Петровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2724883 C1, 26.06.2020. RU  
2348406 C1, 10.03.2009. RU 2043766 C1,  
20.09.1995. BARICHELLO T. et al. Erythropoietin  
prevents cognitive impairment and oxidative  
parameters in Wistar rats subjected to  
pneumococcal meningitis / Transl Res., 2014;  
163(5), pages 503-513.

(54) Способ коррекции бактериального гнойного менингита с помощью бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния)2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноата в условиях эксперимента

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, неврологии и инфекционным заболеваниям, и может быть использовано для лечения бактериального гнойного менингита. Способ коррекции бактериального гнойного менингита в эксперименте заключается в том, что проводят моделирование бактериального гнойного менингита у крыс путем введения в субарахноидальное пространство 10 мкл суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/мл. Последующую коррекцию осуществляют бис(2-этил-6-метил-3-

гидроксипиридиния)2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноатом в дозировке 25 мг/кг, который вводят через 7 ч после индукции менингита внутримышечно однократно, и с последующей коррекцией цефтриаксоном, инициируемой через 18 ч после индукции менингита, в дозировке 100 мг/кг/сут внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней. Изобретение обеспечивает выраженную коррекцию бактериального гнойного менингита, что подтверждается высокими показателями восстановления неврологических и когнитивных функций, а также быстрым восстановлением поведенческой активности и низкой летальностью. 5 табл., 1 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/4425* (2006.01)  
*A61K 31/545* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/4425 (2021.02); A61K 31/545 (2021.02); A61P 31/04 (2021.02)*(21)(22) Application: **2020144089, 30.12.2020**(24) Effective date for property rights:  
**30.12.2020**Registration date:  
**07.07.2021**

Priority:

(22) Date of filing: **30.12.2020**(45) Date of publication: **07.07.2021** Bull. № 19

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.  
Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Shevtsovoj I.V.**

(72) Inventor(s):

**Agarkova Alina Anatolevna (RU),  
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),  
Skachilova Sofiya Yakovlevna (RU),  
Simakina Ekaterina Aleksandrovna (RU),  
Sadchikova Natalya Petrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj  
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU  
"BelGU") (RU)****(54) METHOD FOR CORRECTION OF BACTERIAL PURULENT MENINGITIS WITH BIS (2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINIUM)2,6-DICHLOROPHENYL (AMINO)PHENYLETHANOATE UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, experimental pharmacology in particular.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental pharmacology, neurology and infectious diseases, and can be used for the treatment of bacterial purulent meningitis. The method for correcting bacterial purulent meningitis in the experiment consists in simulating bacterial purulent meningitis in rats by injecting 10 µl of a suspension containing *Streptococcus pneumoniae* at a concentration of  $5 \cdot 10^9$  CFU/ml into the subarachnoid space. Subsequent correction is performed by bis (2-ethyl-6-

methyl-3-hydroxypyridinium)2,6-dichlorophenyl (amino)phenylethanoate at a dosage of 25 mg/kg, which is administered 7 hours after the induction of meningitis intramuscularly once, and followed by correction with ceftriaxone, initiated 18 hours after the induction of meningitis, at a dosage of 100 mg/kg/day intramuscularly once a day for 7 days.

EFFECT: invention provides a pronounced correction of bacterial purulent meningitis, which is confirmed by high recovery rates of neurological and cognitive functions, as well as rapid recovery of behavioral activity and low mortality.

1 cl, 5 tbl, 1 ex

RU 2 750 964 C1

RU 2 750 964 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, неврологии и инфекционным заболеваниям.

По известным литературным источникам бактериальный гнойный менингит - это инфекционно-воспалительное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся развитием гнойного воспаления мягких мозговых оболочек в ответ на проникновение различных бактериальных агентов через гематоэнцефалический барьер. Заболевание имеет тяжелое течение, отличается высокой летальностью и формированием остаточного неврологического дефицита после перенесенного заболевания.

При отсутствии лечения летальный исход при бактериальном гнойном менингите наступает в 100% случаев. Помимо этого, летальный исход и развитие резидуальных неврологических осложнений возможны, несмотря на проведение адекватной терапии.

В научных источниках освещаются результаты экспериментальных исследований на животных различных препаратов с нейропротективными свойствами. Антиоксиданты ослабляют степень неврологического повреждения при бактериальном менингите и являются перспективной стратегией в лечении бактериального менингита [Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, vander Poll T, van de Beek D; Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. ClinMicrobiolRev 2011; 24: 557–91].

Из уровня техники известен «Способ лечения гнойного менингита» (патент RU № 2043766, опублик. 20.09.1995 г.), включающий ведение комплексной патогенетической медикаментозной терапии, с дополнительным введением внутривенно пираретама в дозе 100 мг/кг массы тела два раза в сутки через 1 ч после введения антибактериальной терапии, лечение продолжают до нормализации клеточного состава ликвора.

Известен способ моделирования бактериального гнойного менингита у крыс путем введения в субарахноидальное пространство 10 мкл суспензии, содержащей *S. Pneumoniae* в концентрации  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/мл, с последующим лечением цефтриаксоном в дозе 100 мг/кг/сут, вводимым внутримышечно через 18 часов после индукции и далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 7 дней [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].

Также известен способ коррекции бактериального гнойного менингита с помощью 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаната в эксперименте (патент RU №2724883, опублик. 26.06.2020 г.), который осуществляется следующим образом: проводят моделирование бактериального гнойного менингита у крыс путем введения в субарахноидальное пространство 10 мкл суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/мл с последующей коррекцией 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанатом в дозировке 25 мг/кг, который вводят через 7 часов после индукции менингита внутримышечно однократно, и последующей коррекцией цефтриаксоном, инициируемой через 18 часов после индукции менингита, в дозировке 100 мг/кг/сут внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней.

Недостатками данного способа является неполное восстановление неврологических и когнитивных функций, а также неполное восстановление поведенческой активности после завершения лечения.

Задачей предлагаемого изобретения является создание более эффективного способа коррекции бактериального гнойного менингита с помощью бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаната в эксперименте для более

полного восстановления неврологических и когнитивных функций, а также полного восстановления поведенческой активности после завершения лечения и снижения показателя летальности.

5 Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции бактериального гнойного менингита с помощью бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаната в эксперименте, подтверждаемый высокими показателями восстановления неврологических и когнитивных функций, а также быстрым восстановлением поведенческой активности и низкой летальностью.

10 Поставленная задача достигается тем, что предложен способ коррекции бактериального гнойного менингита с помощью бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаната в эксперименте. Способ осуществляется следующим образом: проводят моделирование бактериального гнойного менингита у крыс путем введения в субарахноидальное пространство 10 мкл суспензии, 15 содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/мл, и последующей коррекцией цефтриаксоном, инициируемой через 18 часов после индукции менингита, в дозировке 100 мг/кг/сут внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней. Причем, последующую коррекцию после введения суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae*, осуществляют бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанатом в дозировке 25 мг/кг, который вводят через 7 часов после 20 индукции менингита внутримышечно однократно.

Основным преимуществом предлагаемого способа является то, что введение бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаната в дозе 25 мг/кг/сут внутримышечно однократно через 7 часов после индукции менингита приводит 25 к выраженному нейропротективному эффекту при коррекции бактериального гнойного менингита в эксперименте, что подтверждается высокими показателями восстановления неврологических и когнитивных функций, а также быстрым восстановлением поведенческой активности и низкой летальностью, что подтверждается конкретным примером выполнения исследований.

30 **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИС-2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНИЯ 2,6-ДИХЛОРФЕНИЛ(АМИНО)ФЕНИЛЭТАНОАТА**

Синтез нового соединения осуществляли путем взаимодействия двух молекул 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина с 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислотой. В 35 трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружают 40 мл спирта этилового. Затем при перемешивании постепенно добавляют 2.74 г (0,02 м) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина. После растворения добавляют 2.96 г (0,01 мл) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты. Полученный раствор при постоянном перемешивании выдерживают в течение 30 минут при 50 С, охлаждают, фильтруют, отгоняют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из 40 изопропилового спирта. Получают 5,38 г светло-бежевого кристаллического порошка с Т плав. = 156 - 158°С.  $C_{30}H_{33}Cl_2N_3O_4$ . м.м. 570,56 г/моль.

Найдено, %: С 63.06; Н 5.91; Cl 13.39; N 7.42

Вычислено, %: С 63.15; Н 5.84; Cl 12.43; N 7.37; О 11.22

45 ИК,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3450 (ОН), 3342 (NH). 1610 ( $C=C_{аром.}$ ), 1565 (NHCO).

УФ: 0,001% раствор в 95% этиловом спирте максимум поглощения при  $283 \pm 2$  нм.

**ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ**

Исследование выполнено на 40 половозрелых крысах-самках линии Wistar массой

230-260 г. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: 1) интактную (n=10); 2) контрольную группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую только цефтриаксон 100 мг/кг (n=10); 3) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон 100 мг/кг и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанойат 25 мг/кг (n=10); 4) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую цефтриаксон 100 мг/кг и бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния )2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанойат 25 мг/кг (n=10). 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».

Бактериальный гнойный менингит моделировали путем введения в субарахноидальное пространство 10 мкл суспензии, содержащей *S. Pneumoniae* в концентрации  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/мл. 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 бактериологического посева СМЖ. Препараты - 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанойат и бис-2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанойат вводились внутримышечно через 7 часов после индукции менингита в указанных выше дозировках.

О выраженном эффекте воздействия бис-2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанойата судили по высоким показателям восстановления неврологических и когнитивных функций, а также быстрому восстановлению поведенческой активности и низкой летальности.

Для оценки скорости и степени восстановления неврологических функций и поведенческой активности проводили клиническую оценку состояния здоровья крыс, определяли степень неврологического дефицита по специальной шкале оценки при менингите и менингоэнцефалите.

Клиническую оценку состояния здоровья крыс проводили следующим образом: 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.

Показатель	баллы			
	0	1	2	3
5 10 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
15 Парез конечностей	4 конечностей	2-3	1	0
20 Паралич конечностей	4 конечностей	2-3	1	0
Забирается по сетке	-	Не удается забраться	Забирается на 1/2 сетки	Забирается нормально
25 Реакция на прикосновение к стороне тела	-	отсутствует	Слабый ответ	Нормальный ответ
30 Реакция на прикосновение к вибриссам	-	отсутствует	Слабый ответ	Нормальный ответ

Степень неврологического дефицита оценивали по общей сумме баллов. 21 балл свидетельствует об отсутствии неврологических нарушений, 0 баллов свидетельствуют об их максимальной выраженности.

Оценку когнитивных функций крыс проводили на 10-е сутки после моделирования менингита, используя тест «Задача распознавания объектов». Данный тест позволяет оценить пространственную память. Эксперимент проводили в открытом поле, изготовленном из дерева (размеры поля 40 на 50 см, высота стен 50 см). Сначала проводили сеанс привыкания в течение 5 минут, в ходе которого животные свободно исследовали открытое поле. В это время в открытом поле предметы отсутствовали. После сеанса привыкания проводили сеанс тренировки: крысы, по одной, исследовали в течение 5 минут открытое поле, в котором находились 2 одинаковых предмета (объекты А1 и А2, оба куба). Предметы находились на расстоянии 10 см от стен в 2-х смежных углах.

Анализ кратковременной памяти (КП) распознавания объектов проводили через 90 минут после сеанса тренировки. Животные исследовали в течение 5 минут открытое поле, в котором располагались один знакомый предмет (А) и один новый предмет (В, пирамида с квадратным основанием). Индекс распознавания рассчитывали по формуле

ТВ/(ТА+ТВ); где ТА - это время, затраченное на изучение знакомого предмета А и ТВ, - это время, потраченное на изучение нового предмета В.

Тестирование крыс для анализа долговременной памяти (ДП) распознавания объектов проводили через 24 часа после сеанса тренировки. Животные исследовали открытое поле в течение 5 минут в присутствии одного знакомого предмета А и одного нового предмета 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.

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов, средней арифметической и вероятности возможной ошибки (р) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при  $p < 0,05$ . Для расчётов использовали программу статистического анализа Microsoft Excel 2016.

Ежедневно проводили наблюдение за лабораторными животными и оценивали летальность в течение 10 дней эксперимента (таблица 2).

Таблица 2

Показатель летальности, выраженный в процентах (n=10).

20

Период	Группы			
	интактные	контроль ные	2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния 2,6- дихлорфенил(амино)фенилэ таноат, 25 мг/кг	Бис(2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния 2,6)- дихлорфенил(амино)фенилэ таноат, 25 мг/кг
Общая летальнос ть за период наблuden ия (10 дней)	0%	40%	11%	10%

25

30

35

В группе интактных крыс летальность отсутствовала, в контрольной группе летальность за период наблюдения составила 40 %. Группа, в которой применялись 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанат и цефтриаксон, отличалась низкими показателями летальности, 11 %. В группе, получавшей бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанат и цефтриаксон отмечалась самая низкая летальность 10 %.

40

На 1-е и на 3-и, сутки после моделирования патологии проводили клиническую оценку состояния здоровья крыс (таблица 3).

Таблица 3

Динамика клинической оценки состояния здоровья в исследуемых группах (по среднему значению балла в группе) ( $M \pm m$ ; n=10).

45

Период	Группы			
	интактные	контрольные	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат, 25 мг\кг	Бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6)-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат, 25 мг\кг
1 сутки	5	3,29±0,42	4,5±0,27*	4,83±0,3*
3-и сутки	5	4,14±0,34	5±0*	5±0*

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

Крысы, получавшие 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат и цефтриаксон, имели клиническую оценку на 36% выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). В группе, получавшей бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат и цефтриаксон, животные имели наиболее высокую клиническую оценку состояния здоровья крыс в 1-е сутки заболевания, на 46% выше относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Оценку неврологического дефицита у животных осуществляли на 1, 5 и 8 сутки после моделирования патологии, с помощью бальной шкалы для оценки степени неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите (по среднему значению балла в группе) (Таблица 4).

Таблица 4

Динамика тяжести неврологических повреждений в исследуемых группах по шкале оценки степени неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите (по среднему значению балла в группе) ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Период	Группы			
	интактные	контрольные	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат, 25 мг\кг	Бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6)-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат, 25 мг\кг
1-е сутки	21	13,86±0,66	16,0±0,70*	16,7±0,71*
5-е сутки	21	15,0±1,16	17,5±0,70*	18,2±0,32*
8-е сутки	21	17,0±1,69	20,0±0,5*	20,4±0,4*

В группе получавшей, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат и цефтриаксон, на 1-е, 5-е и 8-е сутки после моделирования патологии степень неврологического дефицита статистически значимо была менее выражена по сравнению с группой контроля на 15,4%, 16,6% и 17,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). Животные, получавшие бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат и цефтриаксон, на 1-е, 5-е и 8-е сутки после моделирования



менингита имели статистически значимую меньшую степень неврологического дефицита на 20,4%, 21,3% и 20% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Далее осуществляли оценку когнитивных способностей крыс на 10-е сутки после моделирования менингита (Табл. 5).

5 Таблица 5

Индексы распознавания кратковременной и долговременной памяти у крыс на 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита (в у.е.) ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

10	группы	интактные	контрольные	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат 50 мг/кг	Бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат 25 мг/кг
15	Индекс распознавания кратковременной памяти, у.е.	0,4 $\pm$ 0,05	0,93 $\pm$ 0,01	0,58 $\pm$ 0,04*	0,52 $\pm$ 0,03*
20	Индекс распознавания долговременной памяти, у.е.	0,56 $\pm$ 0,06	0,95 $\pm$ 0,03	0,68 $\pm$ 0,07*	0,63 $\pm$ 0,06*

В группе, получавшей цефтриаксон и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат в дозе 25 мг/кг, индекс распознавания кратковременной памяти на 37,6% меньше относительно контрольной группы, а индекс распознавания долговременной памяти на 28,4% меньше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Животные, получавшие цефтриаксон и бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноат в дозе 25 мг/кг, имели индекс распознавания кратковременной памяти на 44% меньше относительно контрольной группы, а индекс распознавания долговременной памяти на 33,6% меньше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженной коррекции бактериального гнойного менингита у крыс с помощью бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноата в эксперименте, моделированного путем введения в субарахноидальное пространство 10 мкл суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/мл, и последующей коррекцией цефтриаксоном, инициируемой через 18 часов после индукции менингита, в дозировке 100 мг/кг/сут внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней. При чем, последующую коррекцию после введения суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae*, осуществляют бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноатом в дозировке 25 мг/кг, который вводят через 7 часов после индукции менингита внутримышечно однократно.

45 (57) Формула изобретения

Способ коррекции бактериального гнойного менингита в эксперименте, включающий моделирование бактериального гнойного менингита у крыс путем введения в субарахноидальное пространство 10 мкл суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae*

в концентрации  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/мл, отличающийся тем, что последующую коррекцию осуществляют бис(2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния)2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаноем в дозировке 25 мг/кг, который вводят через 7 ч после индукции менингита внутримышечно однократно, и с последующей коррекцией цефтриаксоном, инициируемой через 18 ч после индукции менингита, в дозировке 100 мг/кг/сут внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней.

10

15

20

25

30

35

40

45