



(51) МПК
A61K 31/545 (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/545 (2020.02); A61K 31/4425 (2020.02); A61P 31/04 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019142045, 18.12.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 18.12.2019

Дата регистрации:
 26.06.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.12.2019

(45) Опубликовано: 26.06.2020 Бюл. № 18

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, НИУ "БелГУ" ОИС Токтаревой
 Т.М.

(72) Автор(ы):

Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Агаркова Алина Анатольевна (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 2348406 C1, 10.03.2009. RU
 2043766 C1, 20.09.1995. KZ 22015 A4, 15.12.2009.
 СОЛОВЕЙ Н.В., КАРПОВ И.А. и др.
 Внебольничный бактериальный менингит:
 современные аспекты этиотропной и
 патогенетической терапии. Клиническая
 инфектология и паразитология, N3(14), 2015,
 с.81-100. BARICHELLO T. ET AL.
 Erythropoietin prevents cognitive impairment and
 (см. прод.)

(54) Способ коррекции бактериального гнойного менингита с помощью 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. Для этого проводят моделирование бактериального гнойного менингита у лабораторных 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)

фенилэтаноатом 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. Способ обеспечивает выраженную коррекцию бактериального гнойного менингита, что подтверждается низкой летальностью, уменьшением степени неврологического дефицита, более быстрым восстановлением поведенческой активности, низкими показателями окислительного стресса. 6 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):
oxidative parameters in Wistar rats subjected to pneumococcal meningitis. Translational Research, vol.163, Issue 5,
May 2014, pp.503-513.

R U 2 7 2 4 8 8 3 C 1

R U 2 7 2 4 8 8 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

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

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/545 (2020.02); A61K 31/4425 (2020.02); A61P 31/04 (2020.02)(21)(22) Application: **2019142045, 18.12.2019**(24) Effective date for property rights:
18.12.2019Registration date:
26.06.2020

Priority:

(22) Date of filing: **18.12.2019**(45) Date of publication: **26.06.2020 Bull. № 18**

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU" OIS Toktarevoj T.M.**

(72) Inventor(s):

**Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Agarkova Alina Anatolevna (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 OF CORRECTING BACTERIAL PURULENT MENINGITIS BY 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINIUM 2,6-DICHLOROPHENYL(AMINO)PHENYL ETHANOATE UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to experimental pharmacology, neurology and infectious diseases, and can be used for treating bacterial purulent meningitis. That is ensured by simulating bacterial purulent meningitis in laboratory rats by administering into subarachnoid space 10 ml of a suspension containing *Streptococcus pneumoniae* in concentration of $5 \cdot 10^9$ CFU/ml, with subsequent correction of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridinium 2,6-dichlorophenyl(amino)phenyl ethanoate in dosage

of 25 mg/kg, which is introduced 7 hours after meningitis is induced intramuscularly once, and subsequent correction of ceftriaxone, initiated 18 hours after meningitis induction, in dose of 100 mg/kg/day intramuscularly once day for 7 days.

EFFECT: method provides pronounced correction of bacterial purulent meningitis, which is confirmed by low lethality, reduced degree of neurological deficiency, faster recovery of behavioral activity, low indices of oxidative stress.

1 cl, 6 tbl, 1 ex

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

По известным литературным источникам, бактериальный гнойный менингит (далее - БГМ) отличается высокими показателями летальности и инвалидизации. В настоящее время частота БГМ составляет 2-10 случаев на 100 000 населения. Но, несмотря на общее снижение заболеваемости, смертность от бактериального менингита незначительно изменилась за последние 20 лет и находится в диапазоне от 15% до 25% в развитых странах. В странах с ограниченными ресурсами летальность остается на высоком уровне от 54 до 70%. У многих выживших пациентов имеют место серьезные резидуальные неврологические и психоорганические последствия вплоть до инвалидизации (5-40% пациентов) [Wall, E. C., Cartwright, K., Scarborough, M., Ajdukiewicz, K. M., Goodson, P., Mwambene, J., ... Lalloo, D. G. (2013). High Mortality amongst Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis in Sub-Saharan Africa: An Analysis of 715 Cases from Malawi. PLoSONE, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069783>].

Основными принципами лечения БГМ являются купирование дальнейшего распространения патологического процесса и предотвращение развития осложнений. «Золотым» стандартом лечения БГМ является этиотропная антибактериальная терапия [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей, 2013 г., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В.]. Помимо антибактериальной терапии, в лечении БГМ активно используются препараты, обладающие нейропротективным действием (например: «Мексидол») с целью уменьшения выраженности остаточного неврологического дефицита. Как правило, в состав комплексной терапии при лечении БГМ, входят этиотропная антибактериальная терапия, патогенетическая терапия с применением дексаметазона, нейропротекторов, симптоматическая терапия с применением жаропонижающих, противовоспалительных (например: «Диклофенак»), противосудорожных препаратов. Препараты «Мексидол» и «Диклофенак» используются для лечения бактериального гнойного менингита в составе комплексной терапии согласно клиническим рекомендациям.

В научных источниках освещаются результаты экспериментального исследования на животных различных препаратов с нейпротективными свойствами. Научно доказано, что промежуточные формы активных форм кислорода и активных форм азота образуются в больших количествах при развитии в организме бактериальной инфекции. 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 известны:

«Способ лечения гнойного менингита» (RU, патент на изобретение № 2043766, опублик. 20.09.1995), 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].

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

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции бактериального гнойного менингита с помощью 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаната в эксперименте, подтверждаемый низкой летальностью, уменьшением степени неврологического дефицита, быстрым восстановлением поведенческой активности, низкими показателями окислительного стресса.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ коррекции бактериального гнойного менингита с помощью 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, 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.

Основным преимуществом предлагаемого способа является то, что введение 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 к выраженному нейропротективному эффекту при коррекции бактериального гнойного менингита в эксперименте, что подтверждается низкой летальностью, уменьшением степени неврологического дефицита, более быстрым восстановлением поведенческой активности, низкими показателями окислительного стресса.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтаната

Синтез нового соединения осуществляли путем взаимодействия эквимольных количеств 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина с 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислотой. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, загружают 40 мл спирта этилового. Затем при перемешивании постепенно добавляют 1.37 г (0,01 м) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина. После растворения добавляют 2.96 г (0,01 м) 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтановой кислоты. Полученный раствор при постоянном перемешивании выдерживают в течение 30 минут при 50°C, охлаждают, фильтруют, отгоняют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 4,01 г светло-бежевого кристаллического порошка с $T_{\text{плав.}}=140-141^\circ\text{C}$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$. м.м. 433,34 г/моль.

Найдено, %: С 60.93; Н 5.21; Cl 16.31; N 6.52

Вычислено, %: С 60.98; Н 5.12; Cl 16.36; N 6.46; O 11.08

ИК, ν , cm^{-1} : 3450 (ОН), 3342 (NH). 1609 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром.}}$), 1565 (NHCO).

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

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Исследование выполнено на 90 половозрелых крысах-самках линии Wistar массой

230-260 г. Экспериментальные животные были разделены на 5 групп: 1) интактную (n=10), 2) контрольную группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую только «Цефтриаксон» 100 мг/кг (n=20), 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=20), 4) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую «Цефтриаксон» 100 мг/кг и «Мексидол» 7,5 мг/кг (n=20), 5) группу с моделированным пневмококковым менингитом, получавшую «Цефтриаксон» 100 мг/кг и «Диклофенак» 17,5 мг/кг (n=20). 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. «Цефтриаксон» вводился из расчета 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, «Мексидол» и «Диклофенак» вводились внутримышечно через 7 часов после индукции менингита в указанных выше дозировках.

50% животных во 2,3,4 и 5 группах выводили из эксперимента через 24 часа после индукции менингита для оценки параметров окислительного стресса в гомогенате головного мозга, за остальными 50% наблюдали в течение 10 дней, оценивая степень неврологического дефицита и поведенческий статус.

О выраженности церебропротективного эффекта судили по показателям летальности, тяжести неврологического дефицита, поведенческому статусу, уровня показателей окислительного стресса (каталаза, супероксиддисмутаза, ацетилгидроперокси, метаболиты оксида азота, малоновый диальдегид).

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 секунд; 4 = минимальная амбулаторная активность, поворачивается вертикально в течение <5 секунд; и 5 = нормально.

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

Таблица 1

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
Паралич конечностей	4 конечностей	2-3	1	0
20 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
Реакция на прикосновение к вибриссам	-	отсутствует	Слабый ответ	Нормальный ответ

30 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 (RU, патент на полезную модель № 193975, 35 опубл. 21.11.2019), определяли удельную силу крыс.

Ключевым ферментом антиоксидантной защиты является супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая ферментативную дисмутацию супероксид-анион-радикала.

40 Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре «Arel 330 PD» (Япония), основанным на определении степени торможения реакции автоокисления кверцетина [Костюк В.А., Потапов А.Н., Ковалева Ж.В. (1990) Вопр. мед. химии № 2. С.88-91]. За условную единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для снижения скорости окисления кверцетина на 50 %.

45 Одним из ферментов системы инактивации активных форм кислорода является каталаза, катализирующая реакцию расщепления перекиси водорода. Биологическая роль фермента состоит в предотвращении накопления перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксид-аниона.

Активность каталазы определяли методом, основанным на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [Королюк

М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. (1988) Лаб.дело №1. С.16-19]. Интенсивность окраски измеряли фотометрически при длине волны 410 нм с использованием спектрофотометра «Arel 330PD» (Япония). Активность каталазы выражали в мкат/мл.

5 Малоновый диальдегид (МДА) - конечный продукт перекисного окисления липидов. Определение производили спектрофотометрически с использованием спектрофотометра «Arel 330 PD» (Япония) после экстракции бутанолом с помощью наборов «ТБК-Агат». Результаты выражали в мкмоль/л [Рагино Ю.И., Душкин М.И. Резистентность к окислению гепаринрезистентных В-липопротеидов сыворотки крови при ишемической

10 болезни сердца // Клин. Лаб. Диагностика.-1998.-№11.-с.3-5.].

Ацилгидроперекиси (АГП) - промежуточный продукт перекисного окисления липидов. Определение производили, используя смесь гептана и изопропана с добавлением соляной кислоты. Образовавшийся гептановый слой измеряли спектрофотометрически при

15 длине волны 233 нм против контрольной пробы. Измерение проводилось в условных единицах.

Определение стабильных метаболитов оксид азота проводили, добавляя к биопробе реактив Грисса, измеряли спектрофотометрически при длине волны 540 нм после 5 минутной инкубации при комнатной температуре.

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом

20 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

25 летальность (таблица 2).

Таблица 2

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

30

Период	Группы				
	интактные	контрольные	«Мексидол» 7,5 мг/кг	«Диклофенак» 17,5 мг/кг	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанонат 25 мг/кг
1 сутки	0%	30%	25%	22%	11%
35 2 сутки	0%	10%	0%	11%	0%
4 сутки	0%	0%	0%	11%	0%
5 сутки	0%	0%	0%	22%	0%
40 6 сутки	0%	0%	0%	11%	0%
45 Общая летальность за период наблюдения	0%	40%	25%	77%	11%

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 «Диклофенак» и «Цефтриаксон» отмечалась самая высокая летальность 77%. В группе получавшей «Мексидол» и «Цефтриаксон» летальность составила 25%. С седьмых по десятые сутки летальности в исследуемых группах не было.

На 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 8-е сутки после моделирования патологии проводили клиническую оценку состояния здоровья крыс (таблица 3). 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 секунд; 4 = минимальная амбулаторная активность, поворачивается вертикально в течение <5 секунд; и 5 = нормально.

Таблица 3

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

Период	Группы				
	интактные	контрольные	«Мексидол» 7,5 мг/кг	«Диклофенак» 17,5 мг/кг	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанат 25 мг/кг
1 сутки	5	3,29±0,42	3,43±0,43 [#]	3,14±0,46 [#]	4,5±0,27*
3 сутки	5	4,14±0,34	4,17±0,48 [#]	4±0,63 [#]	5±0*
5 сутки	5	4,83±0,17	4,5±0,5 [#]	-	5±0 [#]
7 сутки	5	4,83±0,17	4,5±0,5 [#]	-	5±0 [#]
8 сутки	5	5±0	4,5±0,5 [#]	-	5±0 [#]

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

В первые и на третьи сутки после индукции менингита крысы, получавшие 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанат и цефтриаксон, имели более высокую статистически значимую клиническую оценку 4,5 баллов и 5 баллов, по сравнению с группой контроля 3,29 и 4,14 баллов, соответственно ($p < 0,05$). В группах, получавших терапию «Цефтриаксоном» и препаратами «Мексидол» и «Диклофенак», статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой выявлено не было. Восстановление клинической активности крыс (5 баллов) в контрольной группе наступало лишь на 8-е сутки, а в группе, получавшей 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6 дихлорфенил(амино)фенилэтанат и цефтриаксон - на 3-и сутки. В группе, получавшей «Диклофенак» и «Цефтриаксон», на 5-8 сутки была высокая летальность. По этой причине данных для статистической обработки недостаточно.

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	«Мексидол» 7,5 мг/кг	«Диклофенак» 17,5 мг/кг	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанолат 25 мг/кг
1 сутки	21	13,86±0,66	13±1,29 [#]	14,57±1,28 [#]	16,0±0,70*
5 сутки	21	15,0±1,16	14,83±0,3 [#]	-	17,5±0,70*
8 сутки	21	17,0±1,69	17,17±0,7 [#]	-	20,0±0,5*

В группе получавшей, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанолат 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 10,2%, 12% и 14,2% соответственно ($p < 0,05$). В группах, получавших терапию «Цефтриаксоном» и препаратами «Мексидол» и «Диклофенак», статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой выявлено не было.

Тяжесть состояния животного оценивали по показателям удельной силы на 1-е, 5-е и 10-е сутки после моделирования менингита (Таблица 5).

Таблица 5

Динамика показателей удельной силы в исследуемых группах (по среднему значению балла в группе) ($M \pm m$; $n=10$).

Период	Группы				
	интактные	контрольные	«Мексидол» 7,5 мг/кг	«Диклофенак» 17,5 мг/кг	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанолат 25 мг/кг
1 сутки	5,72±0,16	2,45±0,35	2,19±0,56 [#]	1,98±0,41 [#]	3,45±0,22*
5 сутки	5,87±0,15	3,31±0,4	2,8±0,65 [#]	-	4,06±0,08*
10 сутки	5,68±0,29	3,44±0,44	3,19±0,27 [#]	-	4,33 ±0,16*

По представленной таблице видно, что показатели удельной силы на 1-е, 5-е и 10-е

сутки после моделирования менингита статистически значимо выше в группе, получавшей «Цефтриаксон» и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанат по сравнению с группой контроля на 17,4%, 12,8% и 15,6% соответственно ($p < 0,05$). В группе, получавшей терапию «Цефтриаксоном» и препаратом «Мексидол», статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой не выявлено. В группе, получавшей «Цефтриаксон» и препарат «Диклофенак», удельная сила статистически незначимо меньше по сравнению с группой контроля в 1-е сутки после моделирования патологии на 8,2%.

Далее осуществляли оценку показателей окислительного стресса в гомогенизате головного мозга крыс после индукции менингита (Таблица 6).

Таблица 6

Показатели окислительного стресса при моделировании пневмококкового менингита ($M \pm m$; $n=10$)

показатель	Группы			
	контроль	«Мексидол» 7,5 мг/кг	«Диклофенак» 17,5 мг/кг	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанат 25 мг/кг
Каталаза, мкмкат/мл	20,76±0,43	19,93±0,55 #	20,07±0,27 #	17,37±0,69*
Супероксиддисмутаза, мкмоль/л	24,4±0,85	21,71±0,59 *	17,65±0,20 0*	15,95±0,53*
Малоновый диальдегид, шт.	5,53±0,42	3,65±0,27*	5,49±0,43 #	2,79±0,05*
Ацетилгидропероксид, у.е.	1,5±0,1	1,36±0,12#	1,52±0,11 #	0,74±0,05*
Оксид азота, мкмоль/л	4,9±0,41	3,26±0,25*	4,91±0,41 #	1,26±0,08*

В группе, получавшей препарат «Мексидол» и «Цефтриаксон», наблюдалось статистически значимое снижение на 44% активности малонового диальдегида и оксида азота, статистически значимое снижение активности супероксиддисмутазы на 11%.

В группе, получавшей «Диклофенак» и «Цефтриаксон», отмечалось статистически значимое снижение активности супероксиддисмутазы на 27%. Активность каталазы, малонового диальдегида, ацетилгидропероксидов и оксида азота сопоставима с аналогичными показателями в группе контроля.

В группе, получавшей 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанат и «Цефтриаксон» прослеживается статистически значимое снижение активности всех оцениваемых показателей окислительного стресса по сравнению с группой контроля: снижение активности каталазы на 17%, супероксиддисмутазы на 34%, малонового диальдегида и ацетилгидропероксидов на 50%, оксида азота на 85%.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженной коррекции бактериального гнойного менингита у крыс, моделированного путем введения в субарахноидальное пространство 10 мкл суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации $5 \cdot 10^9$ КОЕ/мл, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанатом в дозировке 25 мг/кг, введенном однократно внутримышечно

через 7 часов после индукции менингита и «Цефтриаксоном» в дозировке 100 мг/кг/сут вводимым внутримышечно через 18 часов после индукции менингита и далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 7 дней.

5

(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 с последующей коррекцией 2-этил-6-метил-3-
10 гидроксипиридиния 2,6-дихлорфенил(амино)фенилэтанойатом 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.

15

20

25

30

35

40

45