



(51) МПК
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/44 (2022.08); *A61P 25/00* (2022.08); *G09B 23/28* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022114564, 30.05.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 30.05.2022

Дата регистрации:
 20.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.05.2022

(45) Опубликовано: 20.12.2022 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Цуриковой
 Н.Д.

(72) Автор(ы):

Щеблыкина Олеся Викторовна (RU),
 Скачилова София Яковлевна (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Щеблыкин Дмитрий Валерьевич (RU),
 Колесниченко Павел Дмитриевич (RU),
 Ефименко Светлана Владимировна (RU),
 Симакина Екатерина Александровна (RU),
 Шилова Елена Владимировна (RU),
 Даниленко Антон Павлович (RU),
 Трунов Константин Сергеевич (RU),
 Даниленко Людмила Михайловна (RU),
 Боева Елизавета Валерьевна (RU),
 Чередниченко Альбина Вячеславовна (RU),
 Болгов Антон Алексеевич (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 2758433 C1, 28.10.2021. RU
 2758245 C1, 27.10.2021. RU 2721289 C1,
 18.05.2020. КРАЙНЕВА В.А. Особенности и
 механизм нейропротекторного действия
 препарата "Мексидол" при геморрагическом
 инсульте в эксперименте / Бюллетень
 экспериментальной биологии и медицины,
 2006, прил. 1, стр. 40-44. КЛЮЕВА Л.А. и др.
 Неврологический статус и структурные (см.
 прод.)

(54) Способ коррекции неврологического статуса 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния-N-ацетиламиноацетатом при повреждении головного мозга вследствие внутримозгового кровоизлияния в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии. Способ включает моделирование

внутричерепного кровоизлияния у крыс путём инъекции аутокрови 0,11 мл крови/100 г веса крысы в область внутренней капсулы правого

полушария головного мозга. Для коррекции патологии вводят внутривенно 2-этил-6-метил-3-гидрокси пиридиния-N-ацетиламиноацетат в дозе 23 мг/кг один раз в сутки курсом 4 суток, первый раз - за 60 мин до

моделирования патологии. Изобретение обеспечивает эффективный способ коррекции неврологического статуса при повреждении головного мозга вследствие внутримозгового кровоизлияния. 2 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

изменения лимфоидной ткани трахеи у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу при экспериментальном геморрагическом инсульте / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2020, т. 120, N 8, вып. 2, стр. 45-48.

RU 2786315 C1

RU 2786315 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/44 (2022.08); A61P 25/00 (2022.08); G09B 23/28 (2022.08)(21)(22) Application: **2022114564, 30.05.2022**(24) Effective date for property rights:
30.05.2022Registration date:
20.12.2022

Priority:

(22) Date of filing: **30.05.2022**(45) Date of publication: **20.12.2022 Bull. № 35**

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Tsurikovoj N.D.**

(72) Inventor(s):

**Shcheblykina Olesya Viktorovna (RU),
Skachilova Sofiya Yakovlevna (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Shcheblykin Dmitrij Valerevich (RU),
Kolesnichenko Pavel Dmitrievich (RU),
Efimenko Svetlana Vladimirovna (RU),
Simakina Ekaterina Aleksandrovna (RU),
Shilova Elena Vladimirovna (RU),
Danilenko Anton Pavlovich (RU),
Trunov Konstantin Sergeevich (RU),
Danilenko Lyudmila Mikhajlovna (RU),
Boeva Elizaveta Valerevna (RU),
Cherednichenko Albina Vyacheslavovna (RU),
Bolgov Anton Alekseevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

**(54) METHOD FOR CORRECTING THE NEUROLOGICAL STATUS WITH 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXY
PYRIDINIUM-N-ACETYLAMINOACETATE IN CASE OF BRAIN DAMAGE DUE TO INTRACEREBRAL
HEMORRHAGE IN THE EXPERIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental pharmacology. The method includes modeling intracerebral hemorrhage in rats by injecting autologous blood 0.11 ml of blood/100 g of rat weight into the region of the internal capsule of the right hemisphere of the brain. To correct the pathology, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxy pyridinium-N-

acetylaminoacetate is administered intraperitoneally at a dose of 23 mg/kg once a day for 4 days, the first time - 60 minutes before pathology modeling.

EFFECT: invention provides an effective method for correcting the neurological status in case of brain damage due to intracerebral hemorrhage.

1 cl, 2 tbl, 1 ex

RU 2 786 315 C1

RU 2 786 315 C1

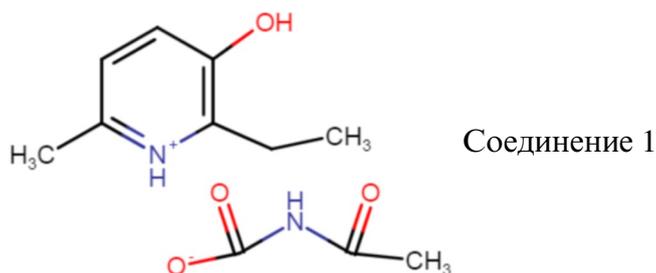
Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии.

Прототипом заявленного решения является способ коррекции неврологического статуса производным 3-оксипиридина мексидолом (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) при моделировании локального кровоизлияния (интрацеребральной посттравматической гематомы) [Крайнева В.А. Особенности и механизм нейротропного действия препарата мексидол при геморрагическом инсульте в эксперименте / В.А. Крайнева // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2006. – № 1. – С. 40 – 46]. Мексидол обладает нейротропной, нейротропной и антиоксидантной активностью, из-за чего его широко используют в неврологии при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения и связанных с ней заболеваниях, в том числе при инсульте и его последствиях.

Однако установлено, что в клинике мексидол не всегда эффективен при внутримозговом кровоизлиянии (ВМК). Например, мексидол давал положительный клинический эффект у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием – снижение неврологического дефицита более чем на 4 балла по шкале NIHSS наблюдалось на 5-й день лечения ($p < 0,05$); однако при оценке уровня функциональной активности по модифицированной шкале Рэнкина улучшение в течение 10 дней оказалось статистически недостоверным, и состояние характеризовалось как выраженное нарушение жизнедеятельности [Абраменко Ю.В. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10 (2):68-75. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-68-75>]. Таким образом, мексидол обладает недостаточной нейротропной активностью при оценке восстановления уровня жизни (снижения инвалидизации) после перенесенного внутримозгового кровоизлияния.

Поэтому необходимо изыскание в ряду производных 3-оксипиридина новых веществ, имеющих широкий спектр фармакологического действия и способных более активно и эффективно, чем мексидол, действовать, в частности, на моделях геморрагического инсульта в эксперименте.

Задачей настоящего изобретения является создание эффективного способа коррекции неврологического статуса при повреждении головного мозга вследствие экспериментального внутримозгового кровоизлияния, включающего использование нового производного 3-оксипиридина - 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния-N-ацетиламиноацетат (Соединение 1):



Поставленная задача решается предлагаемым способом коррекции неврологического статуса при экспериментальной модели внутримозгового кровоизлияния с использованием 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния-N-ацетиламиноацетат (Соединение 1), включающем моделирование внутримозгового кровоизлияния у крыс путём инъекции аутокрови в область внутренней капсулы правого полушария головного мозга с последующей коррекцией патологии, причем, для коррекции патологии вводят внутривентрикулярно 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния-N-ацетиламиноацетат

(Соединение 1) в дозе 23 мг/кг курсом 4 суток, однократно, первый раз - за 60 мин до моделирования патологии, с последующим введением в течение 3-х суток в одно и то же время.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является выраженная эффективная коррекция неврологического статуса при повреждении головного мозга вызванного внутримозговым кровоизлиянием новым производным 3-оксипиридина 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния-N-ацетиламиноацетатом (Соединение 1), обладающим высокой антиоксидантной, антиишемической и цитопротективной активностью при церебральных повреждениях, развивающихся при геморрагическом инсульте. Способ приводит к выраженной коррекции последствий внутримозгового кровоизлияния при моделируемой патологии.

Синтез соединения (Соединение 1) осуществляли путем взаимодействия эквимольных количеств 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и N-ацетил-аминоэтановой кислоты. N-ацетил-аминоэтановую кислоту получали путем взаимодействия аминокислоты с ацетилхлоридом или ангидридом уксусной кислоты.

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и холодильником, загружают 40 мл изопропилового спирта, затем при перемешивании постепенно добавляют 2,34 г (0,02 гм) N-ацетил-аминоэтановой кислоты и 2,74 г (0,02 гм) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина. Реакционную массу нагревают до 75-85°C и выдерживают при этой температуре в течение 40 минут. Полученный раствор фильтруют и кристаллизуют при 10-15°C. Получают 4,52 г белого кристаллического порошка с $T_{пл}$ 100-102°C, растворим в воде.

Найдено, %: С 56,67; Н 7,17; N 11,02 м.м. 254,28 $C_{12}H_{18}N_2O_4$

Вычислено, %: С 56,69; Н 7,10; N 11,06

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3270 (NH); 2560 (N^+); 1610 (C=C аром); 1565 (NHCO).

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

До воспроизведения патологии все подопытные животные были осмотрены с целью оценки неврологического статуса (в эксперимент включались животные без неврологических нарушений), тестированы с помощью динамометра (оценка мышечной силы) и в инфракрасном боксе (исследование поведенческой активности).

Геморрагический инсульт (внутримозговое кровоизлияние) моделировали в области внутренней капсулы правого полушария, согласно методике А.Н. Макаренко и соавторов в модификации, разработанной НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» (Neuroprotective effects of taurine and 3-hydroxypyridine derivatives in the intracerebral hemorrhage model in rats / Nesterova N.I., Shcheblykina O.V., Kolesnichenko P.D., Nesterov A.V., Shcheblykin D.V., Popova I.A., Yakovlev D.V. // Research Results in Pharmacology. – 2019. – № 5 (3). – Р. 87-94. ; Способ моделирования геморрагического инсульта у крыс (Патент RU №2721289, публ. 18.05.2020). В эксперимент включали животных со средним показателем устойчивости к гипоксии, отобранных на модели нормобарической гипоксии.

Операция выполнялась в условиях общей анестезии. Анестезия осуществлялась путем внутрибрюшинного введения «Хула» в дозе 0,1 мл для премедикации, после лёгкой седации крысам в качестве базисного наркоза внутрибрюшинно вводился хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. В целях иммобилизации и более точного введения крови в головной мозг использовали стереотаксический аппарат. Температуру тела (37°C) подопытных животных поддерживали с помощью электрогрелки.

Удаление волосяного покрова в зоне доступа осуществляли с помощью

депиляционного крема. В асептических условиях производился разрез кожи и подкожных тканей головы в теменной области во фронтальной плоскости. Длина разреза составляла 1,5 см. Выполнялось скелетирование кости, отделение надкостницы. По стереотаксическим координатам Н=4 мм, L=3,0 мм, А=1,5 мм (область внутренней капсулы по атласу G. Paxinos) с помощью стоматологического бора накладывалось трепанационное отверстие в правой теменной области диаметром 3 мм. Далее, с помощью устройства для стереотаксического введения, вводилась пункционная игла (18G), на глубину 3 мм. Устройство фиксировалось, внутрь иглы вводился мандрен-нож, осуществлялась деструкция мозговой ткани (мандрен-нож проворачивался в три оборота почасовой и в три оборота против часовой стрелки). Мандрен-нож извлекался и в стерильных условиях крысе струйно вводилось 0,11 мл/100 г крови [Аддитивное нейропротективное действие производных 3-гидроксипиридина и эритропоетина человека на модели геморрагического инсульта у крыс / Колесниченко П.Д., Щерблыкина О.В., Нестерова Н.И. и др. // Фармация и фармакология. – 2020. – № 8 (3). – С. 169-180.], отобранной из хвостовой вены животного непосредственно перед введением в мозг (без добавления антикоагулянтов). Эффективность введения определялась по наличию стволовых судорог. После чего пункционная игла извлекалась, рана осушалась, производился контроль гемостаза и послойное ушивание раны.

Согласно результатам морфологических исследований, данный способ позволяет моделировать локальный аутогеморрагический инсульт в области внутренней капсулы (диаметр – 2 мм, глубина – 3 мм) без существенных повреждений выше расположенных образований мозга и неокортекса. Воспроизводилась травма, соответствующая тяжелой степени тяжести.

Исходя из поставленной цели, все животные были распределены по следующим группам (n=30):

1. Моделирование экспериментального ВМК (контроль).
2. Моделирование экспериментального ВМК + Соединение 1.
3. Моделирование экспериментального ВМК + мексидол.

2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния-N-ацетиламиноацетат (Соединение 1) вводили в дозе 23 мг/кг (подбор дозы осуществлялся экспериментальным путем [Shcheblykina OV, Shcheblykin DV, Trunov KS, Danilenko AP, Lipatov VS (2022) Experimental study of new derivatives of 3-hydroxypyridine as pharmacological agents for the correction of ischemic brain injury after intracerebral hemorrhage. Research Results in Pharmacology 8(1): 71-83. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.8.80378>]), курсом 4 суток, первый раз - за 60 мин до моделирования патологии, затем на 1-е, 2-е и 3-и сутки после моделирования патологии, один раз в сутки в одно и тоже время. Вещество перед введением измельчали и использовали в виде мелкодисперсной суспензии, приготовленной на твине-60. Полученную суспензию разводили до необходимого объема в физиологическом растворе хлорида натрия (0,1 мл/100 г веса крысы) непосредственно перед началом опыта. Вещество вводили внутрибрюшинно. Референтный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) вводили в дозе 74 мг/кг (доза рассчитана с использованием коэффициента межвидового переноса доз, для перевода была выбрана доза 800 мг/сутки, используемая в терапии тяжелых клинических форм ОНМК у людей) также курсом 4 суток: первый раз - за 60 мин до моделирования патологии, затем на 1-е, 2-е и 3-и сутки после моделирования патологии, один раз в сутки. Группа контроля получала внутрибрюшинно растворитель 0,1 мл/100 г веса крысы (смесь твин 60 и физиологического раствора хлорида натрия).

На 1-е (спустя 24 часа от моделирования патологии), 3-и, 7-е и 14-е сутки животным

проводилась оценка неврологического статуса. Неврологический дефицит у подопытных животных оценивали при помощи шкалы неврологического дефицита McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (1996) и путем измерения силы хвата конечностей животных посредством динамометра. С целью оценки общей активности использовалась платформа для изучения двигательной активности лабораторных животных в инфракрасном мониторе IR Actimeter. Учет летальных исходов у экспериментальных животных проводился ежедневно на протяжении всех 14 дней эксперимента.

При анализе неврологических симптомов перенесенного внутримозгового кровоизлияния с применением индекса неврологического дефицита по шкале оценки инсульта McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной выделяли крыс с легкой симптоматикой легкой (0,5-2,5 баллов), среднетяжелыми (2,5-5,5) и тяжелыми неврологическими нарушениями (от 5,5 до 10 баллов).

Измерение силы животных в хватательной пробе осуществлялось при помощи специального программно-аппаратного комплекса. Использовалась проволочная сетка размером 10×25 см, подключенная к динамометру. Размер проволочной ячейки составлял 5×0,6 см. Животное первично располагали на сетке в горизонтальном положении. Затем крысу тянули за хвост, пытаясь сорвать с проволочных прутьев. Животное хваталось за сетку и подтягивалось по ней, пытаясь противостоять исследователю. Измерения повторяли 4-6 раз. Если животное после нескольких тестов отказывалось цепляться за сетку, то его накрывали обрезком пластиковой трубы, имитирующей укрытие, из которого пытались плавно вытянуть животное за хвост. Динамометр, основанный на платформе Arduino NANO по беспроводному каналу bluetooth, фиксирует значение силы хвата животного и передаёт результаты измерения в программу на компьютер. В программе регистрируется текущее значение силы и максимальное за серию измерений. В качестве критерия сравнения определялась относительная величина (удельная сила), вычисляемая путём деления максимальной силы хвата на массу тела крысы.

Исследование поведенческой активности крыс проводилось в инфракрасном боксе 45×45 см IR Actimeter модель LE8825 компании Panlab Harvard Apparatures. Оценивалась произвольная двигательная активность. Тестирование животных проводилось в отдельной комнате при сумеречном освещении. Анализ поведенческой активности проводился при помощи программы Actitrack v2.7.13 компании Panlab Harvard Apparatures.

При статистической обработке данных рассчитывается среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Оценку влияния Соединения 1 в дозе 23 мг/кг на неврологический статус животных после моделирования внутримозгового кровоизлияния исследовали с применением индекса неврологического дефицита по шкале оценки инсульта McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной, путем измерения силы хвата конечностей животных посредством динамометра, а также оценки общей активности в инфракрасном боксе.

Применение Соединения 1 у крыс с внутримозговым кровоизлиянием уже с 1-х суток отличалось более благоприятным клиническим течением патологии и более быстрым регрессом патологической симптоматики (в течение периода наблюдения) по сравнению, как с контрольной группой, так и с группой препарата референса. Выраженность неврологических нарушений у особей данной группы была достоверно ниже чем в группах контроля и препарата сравнения ($p < 0,01$). Динамика тяжести неврологических нарушений у крыс после перенесенного геморрагического инсульта на фоне применения Соединения 1, мексидола и без фармакологической коррекции отображена в таблице

1. Динамика неврологического статуса у выживших после перенесенного внутримозгового кровоизлияния крыс на фоне применения Соединения 1, мексидола и без фармакологической коррекции ($M \pm m$) отражена в таблице 2.

Таблица 1

Динамика тяжести неврологических нарушений у крыс после перенесенного геморрагического инсульта на фоне применения Соединения 1, мексидола и без фармакологической коррекции (n=30)

	контрольная группа	мексидол	Соединение 1
1-е сутки			
летальный исход	47%	30%	20%
тяжелые неврологические нарушения	53%	30%	13%
среднетяжелые симптомы	0	40%	60%
легкий неврологический дефицит	0	0	7%
без патологических признаков	0	0	0
3-и сутки			
летальный исход	57%	37%	20%
тяжелые неврологические нарушения	33%	3%	0
среднетяжелые симптомы	10%	60%	30%
легкий неврологический дефицит	0	0	50%
без патологических признаков	0	0	0
7-е сутки			
летальный исход	63%	37%	20%
тяжелые неврологические нарушения	0	0	0
среднетяжелые симптомы	37%	33%	10%
легкий неврологический дефицит	0	30%	43%
без патологических признаков	0	0	27%
14-е сутки			
летальный исход	63%	37%	20%
тяжелые неврологические нарушения	0	0	0
среднетяжелые симптомы	27%	0	0
легкий неврологический дефицит	10%	50%	30%
без патологических признаков	0	13%	50%

К 3-м суткам отмечался значительный регресс неврологической симптоматики. Средний балл по шкале McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной у выживших животных этой группы на 3-е сутки после операции составлял $1,98 \pm 0,95$, что втрое ниже чем в группе контроля ($p < 0,01$) и в 1,75 раза ниже чем при применении мексидола ($p < 0,05$).

К 7-м суткам эксперимента применение Соединения 1 позволило добиться выраженного клинического улучшения у крыс, перенесших геморрагический инсульт, сопоставимого с эффектами препарата мексидол на 14 сутки.

Спустя 2 недели (14-е сутки) после моделирования патологии более половины выживших крыс не имели патологических симптомов (63%). У 37% сохранялись легкие неврологические последствия перенесенного внутримозгового кровоизлияния ($1,72 \pm 0,36$ по шкале McGraw). Средний балл по шкале McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной у выживших животных этой группы на 14-е сутки после операции составлял $0,65 \pm 0,88$, что в 4 раза ниже чем в группе контроля ($p < 0,01$) и сопоставимо с группой препарата

мексидол.

Летальные исходы в группе Соединения 1 зафиксированы лишь в 1 сутки после моделирования патологии, и их частота составила 20%. Анализ кривых дожития Каплана-Мейера показал, что применение Соединения 1 более чем в 3 раза снижает риск смерти у крыс с геморрагическим инсультом в течение первых двух недель ($p < 0,05$). При сравнительном анализе влияния терапии Соединением 1 на выживаемость крыс после геморрагического инсульта с группой препарата-референса мексидол достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Оценка силы хвата конечностей животных посредством динамометра, а также общей активности показала, что применение Соединения 1 привело к значимому облегчению симптомов перенесенного геморрагического инсульта у крыс, выражавшееся в более быстром восстановлении мышечной силы конечностей и активации ориентировочно-исследовательского поведения по сравнению как с крысами, не получавшими фармакологических препаратов, так и с группой препарата референса. Влияние производных 3-оксипиридина на показатели мышечной силы лап крыс и общую активность животных после моделирования внутримозгового кровоизлияния ($M \pm m$) представлены в таблице 2. Уже на 3-и сутки крысы, получавшие Соединение 1, были более активными, чем под влиянием мексидола. На 7-е сутки терапия Соединением 1 позволила добиться значимого восстановления мышечной силы конечностей и пробуждения общей активности подопытных животных, сопоставимых с показателями группы мексидола на 14-е сутки.

Таблица 2

Влияние производных 3-оксипиридина на показатели неврологического статуса, мышечной силы лап крыс и общую активность животных после моделирования внутримозгового кровоизлияния ($M \pm m$).

30

35

40

45

Исследуемый показатель	Применяемый препарат		
	контроль	<u>мексидол</u>	Соединение 1
до моделирования патологии			
	(n=30)	(n=30)	(n=30)
средний балл по шкале <u>McGraw</u> в модификации И.В. Ганнушкиной	0	0	0
удельная сила	6,7±0,5	6,4±0,6	6,5±0,3
общая активность	1275±113	1200±148	1215±93
1-е сутки			
	(n=16)	(n=21)	(n=24)
средний балл по шкале <u>McGraw</u> в модификации И.В. Ганнушкиной	6,44±0,87	5,02±1,56*	3,88±1,19**
удельная сила	2,8±0,3	3,3±0,2	3,2±0,3
общая активность	580±84	627±111	658±87*
3-и сутки			
	(n=13)	(n=19)	(n=24)
средний балл по шкале <u>McGraw</u> в модификации И.В. Ганнушкиной	5,96±0,9	3,47±1,17*	1,98±0,95**
удельная сила	3,1±0,2	4,2±0,1*	4,5±0,6*
общая активность	556±102	714±84*	841±84**
7-е сутки			
	(n=11)	(n=19)	(n=24)
средний балл по шкале <u>McGraw</u> в модификации И.В. Ганнушкиной	3,95±0,72	2,16±0,78*	0,96±0,99**
удельная сила	4,2±0,2	4,7±0,1*	5,5±0,4**
общая активность	718±82	889±78*	1097±141**
14-е сутки			
	(n=11)	(n=19)	(n=24)
средний балл по шкале <u>McGraw</u> в модификации И.В. Ганнушкиной	2,73±0,65	0,82±0,61*	0,65±0,88*
удельная сила	4,9±0,3	5,6±0,2*	5,7±0,3*
общая активность	856±72	1022±147*	1178±88*

Примечания: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой препарата-референса мексидол.

Таким образом, по результатам оценки неврологического статуса по трём тестам у крыс применение производного 3-оксипиридина Соединения 1 – 2-этил-6-метил-3-гидрокси пиридиния-N-ацетиламиноацетата, который вводили внутривентриально в дозе 23 мг/кг курсом 4 суток, первый раз - за 60 мин до моделирования патологии, затем на 1-е, 2-е и 3-и сутки один раз в сутки, позволило добиться более быстрого регресса патологической симптоматики, восстановления мышечной силы конечностей и общей активности подопытных животных, а также существенно влияло на выживаемость крыс после моделирования внутримозгового кровоизлияния. К 7-м суткам эксперимента применение Соединения 1 позволило добиться выраженного клинического улучшения у крыс, перенесших геморрагический инсульт, сопоставимого с эффектами препарата мексидол на 14 сутки.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции неврологического статуса при повреждении головного мозга вследствие внутримозгового кровоизлияния, включающий моделирование внутримозгового кровоизлияния у крыс путём инъекции аутокрови 0,11 мл крови/100 г веса крысы в область внутренней капсулы правого полушария головного мозга с

последующей коррекцией патологии, отличающийся тем, что для коррекции патологии вводят внутривенно 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния-N-ацетиламиноацетат в дозе 23 мг/кг один раз в сутки, курсом 4 суток, первый раз - за 60 мин до моделирования патологии.

5

10

15

20

25

30

35

40

45