



ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ ЗА УМОВ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВИХ СУДОМ У МИШЕЙ

Цивунін В.В.¹ ORCID: 0000-0002-2980-5035

Штриголь С.Ю.¹ ORCID: 0000-0001-6832-5643

Штриголь Д.В.² ORCID: 0000-0003-3112-4703

Каврайський Д.П.³ ORCID: 0000-0002-1943-4656

¹ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Кафедра фармакології та фармакології та фармакотерапії

² Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна

Кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Кафедра організації та економіки фармації

ANTICONVULSIVE POTENTIAL OF CARDIAC GLYCOSIDES UNDER CONDITIONS OF PENTILENTETRAZOLE-INDUCED SEIZURES IN MICE: COMPARATIVE STUDY

V.V. Tsyvunin¹ ORCID: 0000-0002-2980-5035

S.Yu. Shtrygol'¹ ORCID: 0000-0001-6832-5643

D.V. Shtrygol'² ORCID: 0000-0003-3112-4703

D.P. Kavraiskiy³ ORCID: 0000-0002-1943-4656

¹ National University of Pharmacy in Kharkiv, Ukraine

² V.N. Karazin Kharkiv National University in Kharkiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University in Kyiv, Ukraine

Ключові слова: серцеві глікозиди, дигоксин, антиконвульсивна дія, експериментальні судоми, миші

Для цитування: Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Штриголь Д.В., Каврайський Д.П. Порівняльне дослідження антиконвульсивного потенціалу серцевих глікозидів за умов пентилентетразолових судом у мишей Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 63-69. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.063>

Для кореспонденції: Цивунін Вадим Володимирович, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії НФаУ, e-mail: tsyvunin-vad@ukr.net

Стаття надійшла: 23.02.2021 **Прийнята до друку:** 12.04.2021

Keywords: cardiac glycosides, digoxin, anticonvulsant activity, experimental seizures, mice

For citation: Tsyvunin V.V., Shtrygol' S.Yu., Shtrygol' D.V., Kavraiskiy D.P. Anticonvulsive potential of cardiac glycosides under conditions of pentilentetrazole-induced seizures in mice: comparative study. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021;27(1-2):63-69. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.063>

For correspondence: Tsyvunin Vadym Volodymyrovych, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy of NUPh, e-mail: tsyvunin-vad@ukr.net

Received: February 23, 2021 **Accepted:** April 12, 2021

Реферат

Мета. Провести порівняльний аналіз можливої антиконвульсивної дії препаратів різних серцевих глікозидів: дигоксину, ланатозиду С, строфантину G та корглікону, а також визначити дозозалежність протисудомної дії лідера з-поміж зазначених препаратів.

Матеріал і методи. Дослідження проведене на 66 білих рандомбредних мишах самцях. Антиконвульсивну дію серцевих глікозидів вивчали на базовій моделі судом, спричинених пентилентетразолом. У першій серії експериментів оцінювали вплив серцевих глікозидів на перебіг модельних судом у зіставлюваних дозах, що складають приблизно $1/10$ LD₅₀ для відповідного препарату: дигоксин, ланатозид С та строфантин

Abstract

Aim. The research provides a comparative analysis of the possible anticonvulsant action of different cardiac glycosides, namely: digoxin, lanatoside C, strophanthin G and corglycone. In addition, it determines the leading medication among the abovementioned ones by dose-dependence of its anticonvulsant action.

Material and Methods. The research was performed on 66 random-bred albino male mice. The anticonvulsant effect of cardiac glycosides was studied in a baseline model of pentilentetrazole-induced seizures. The first series of experiment evaluated the effect of cardiac glycosides on the course of model seizures in comparable doses of approximately $1/10$ LD₅₀ for the corresponding

G - у дозі 0,8 мг/кг; корглікон - у дозі 1 мг/кг. У другій серії дослідів використовували препарат-лідер, яким виявився дигоксин, у широкому діапазоні доз від 0,2 до 1,6 мг/кг. Дигоксин, строфантин G та корглікон вводили підшкірно за 15 хвилин, ланатозид C - внутрішньошлунково за 30 хвилин до індукції експериментальних судом. Судомний агент - пентилентетразол - у вигляді водного розчину вводили тваринам підшкірно у дозі 80 мг/кг.

Результати й обговорення. Дигоксин у дозі 0,8 мг/кг за умов пентилентетразолових судом виявляє виразну антиконвульсивну активність: він єдиний серед досліджуваних препаратів серцевих глікозидів вірогідно знижує летальність. Крім того, дигоксин подовжує латентний період появи перших нападів, а також зменшує кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу. Помірні антиконвульсивні властивості ланатозиду C встановлено як за статистично значущим зниженням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу, так і за достовірною редуцією тривалості судомного періоду. Строфантин G хоча й не має достовірного впливу на летальність, однак помірно зменшує виразність перебігу пентилентетразолових судом у мишей, що верифіковано за статистично значущим подовженням латентного періоду появи перших нападів, а також за зниженням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу та тривалості судомного періоду. Профілактичне введення корглікону лише спричиняє подовження латентного періоду розвитку судом та вірогідно зменшує кількість клоніко-тонічних нападів на 1 мишу. Результати дослідження дозозалежності антиконвульсивної дії дигоксину демонструють виразний протисудомний потенціал цього серцевого глікозиду у широкому діапазоні доз - від 0,2 до 1,6 мг/кг - із максимальним ефектом у дозі 0,8 мг/кг.

Висновки. Встановлено, що серцевим глікозидам властивий різний за виразністю антиконвульсивний ефект: найбільш потужну протисудомну дію чинить дигоксин, помірні властивості виявляють ланатозид C та строфантин G, а найменш виразний ефект притаманний корглікону. Крім того, визначено, що дигоксин виявляє антиконвульсивні властивості у широкому діапазоні доз, а найбільш виразну протисудомну дію чинить у дозі 0,8 мг/кг. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого поглибленого вивчення дигоксину як антиконвульсивного препарату.

Вступ

Широка розповсюдженість епілепсії у світовій популяції разом із високим відсотком пацієнтів, резистентних до відомих протиепілептичних засобів (ПЕЗ) [1, 8], стимулюють постійний пошук нових підходів до лікування цієї хвороби. Одним із перспективних шляхів удосконалення терапії епілепсії є використан-

ня препаратів із новими мішенями впливу - оригінальним базовим механізмом дії, не притаманним відомим ПЕЗ. Досліджено антиконвульсивний потенціал препаратів із різних фармакологічних груп - так званих "non-antiepileptic drugs" - зокрема, антиаритмічних засобів [2, 22], нестероїдних протизапальних препаратів [5, 16], синтетичних протидіабе-

drug: digoxin, lanatoside C and strophanthin G - at a dose of 0.8 mg/kg; corglycone - at a dose of 1 mg/kg. The second series of experiments used the drug-leader, which was digoxin, in a wide dose range from 0.2 to 1.6 mg/kg. Digoxin, strophanthin G and corglycone were administered subcutaneously for 15 minutes, lanatoside C - intragastrically for 30 minutes before the induction of experimental seizures. Convulsive agent - pentylenetetrazole in the form of an aqueous solution was administered to animals subcutaneously at a dose of 80 mg/kg.

Results and Discussion. Digoxin at a dose of 0.8 mg/kg under conditions of pentylenetetrazole-induced seizures shows a pronounced anticonvulsant activity: it is the only one among the studied cardiac glycosides that probably reduces lethality. In addition, digoxin prolongs the latency period of the first attacks, and reduces the number of clonic-tonic paroxysms in 1 mouse. Moderate anticonvulsant properties of lanatoside C were found both by a statistically significant decrease in the number of clonic-tonic seizures in 1 mouse, and by a significant reduction in the duration of the convulsive period. Although strophanthin G is unlikely to affect lethality, it moderately reduces the severity of pentylenetetrazole-induced seizures in mice, as evidenced by a statistically significant prolongation of the latency period of the first seizures, as well as a decrease in the number of clonic-tonic seizures in 1 mouse and the duration of seizures. Prophylactic administration of corglycone only prolongs the latency period of seizures and significantly reduces the number of clonic-tonic seizures in 1 mouse. The results of the dose-dependence study of digoxin anticonvulsant action show a clear anticonvulsant potential of this cardiac glycoside in a wide range of doses - from 0.2 to 1.6 mg/kg - with a maximum effect at a dose of 0.8 mg/kg.

Conclusions. It was found that cardiac glycosides have a different severity of anticonvulsant effect: the most powerful anticonvulsant effect is due to digoxin, lanatoside C and strophanthin G have moderate properties, and the least pronounced effect is characteristic to corglycone. In addition, it was determined that digoxin exhibits anticonvulsant properties in a wide range of doses, and has the most pronounced anticonvulsant effect at a dose of 0.8 mg/kg. The obtained results substantiate the expediency of further in-depth study of digoxin as an anticonvulsant medicine.

ня препаратів із новими мішенями впливу - оригінальним базовим механізмом дії, не притаманним відомим ПЕЗ. Досліджено антиконвульсивний потенціал препаратів із різних фармакологічних груп - так званих "non-antiepileptic drugs" - зокрема, антиаритмічних засобів [2, 22], нестероїдних протизапальних препаратів [5, 16], синтетичних протидіабе-

тичних засобів [6, 20], статинів [11, 13] тощо. Окрім того, наявні експериментальні обґрунтування потенціювання низькими дозами серцевого глікозиду дигоксину ефекту низки ПЕЗ у субефективних дозах [17]. Отримано також клінічні дані про ефективність субкардіотонічних доз дигоксину як застосованого у форматі off-label ад'ювантного засобу у пацієнтів із поліфармакорезистентною епілепсією [14]. Відкритим, однак, залишається питання наявності або відсутності протисудомної дії у інших серцевих глікозидів, зокрема, препаратів строфанту та конвалії. Окрім того, із урахуванням відомих даних щодо дозозалежного впливу на Na^+, K^+ -АТФазу (великі дози активують, низькі - пригнічують) не лише мембран кардіоміоцитів, але й нейронів, а також "стрибокподібного" розвитку кардіальних ефектів [10, 18] важливим є визначення оптимальних доз, у яких дигоксин виявляє протисудомну дію.

Отже, мета цієї роботи - порівняльний аналіз можливої антиконвульсивної дії препаратів різних серцевих глікозидів: дигоксину, ланатозиду С, строфантину G та корглікону, а також визначення дозозалежності протисудомної дії лідера з-поміж зазначених препаратів.

Матеріал і методи

Робота виконана в рамках фундаментального наукового дослідження Міністерства охорони здоров'я України № 0120U102460 "Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами", що виконується за рахунок коштів Державного бюджету України (Наказ МОЗ України № 509 від 24.02.2020 р.), період виконання: 2020-2022 рр.

Дослідження проведене на 66 білих рандомбредних мишах самцях масою 20-24 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води у контрольованих умовах віварію при постійній вологості та температурі +18-20°C на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Нав-

чально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Експерименти виконано із дотриманням біоетичних принципів та норм відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (1986 р.), а також Директиви Ради Європи 2010/63/EU (2010 р.).

Антиконвульсивну дію дигоксину, ланатозиду С, строфантину G та корглікону вивчали на базовій моделі судом, спричинених пентилентетразолом [7]. Мишей випадковим чином розподілили на групи по 6 тварин у кожній: 1 група - контроль (неліковані судом), решта груп - тварини із модельними судомами, яким вводили препарати серцевих глікозидів.

У першій серії експериментів оцінювали вплив серцевих глікозидів на перебіг модельних судом у зіставлюваних дозах, що складають приблизно $1/10$ LD₅₀ [3, 14] для відповідного препарату. Серцеві глікозиди, що випускаються у формі розчинів для ін'єкцій, вводили однократно підшкірно (п/ш) за 15 хв до моделювання судом: дигоксин ("Дигоксин", розчин для ін'єкцій, 0,25 мг/мл, ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС" / ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) - у дозі 0,8 мг/кг, для якої вже доведено протисудомну дію [14, 17]; строфантин G ("Строфантин-G", розчин для ін'єкцій, 0,25 мг/мл, ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС" / ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) - у дозі 0,8 мг/кг; корглікон ("Корглікон", розчин для ін'єкцій, 0,6 мг/мл, ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС" / ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) - у дозі 1 мг/кг. Ланатозид С ("Целанід", таблетки, 0,25 мг, ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС", Україна) у вигляді водного розчину вводили одноразово внутрішньощунково (в/ш) у дозі 0,8 мг/кг за 30 хв до індукції експериментальних судом. Контрольні тварини отримували в/ш воду очищену у відповідному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси).

У другій серії дослідів використовували препарат-лідер, яким виявився дигоксин,

у широкому діапазоні доз від 0,2 до 1,6 мг/кг за п/ш шляху введення.

Судомний агент - пентилентетразол (Sigma, США) - у вигляді водного розчину вводили тваринам п/ш у дозі 80 мг/кг [7, 17]. Одразу після введення конвульсанта мишей вміщували в індивідуальні прозорі пластикові циліндричні бокси діаметром 15 см та висотою 30 см і безперервно спостерігали протягом 60 хв. Виразність протисудомної дії препаратів та їх комбінацій оцінювали за такими показниками: латентний період появи перших конвульсій, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, % тварин у групі окремо з клонічними та тонічними нападами, тяжкість судом у балах (1 бал - поодинокі здригання, 2 бали - "манежний" біг або стійка у позі "кенгуру", 3 бали - клонічні судоми без бічного положення, 4 бали - клоніко-тонічні судоми з бічним положенням, 5 балів - тонічна екстензія, 6 балів - тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини), тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та летальність. У випадку, якщо судоми не спостерігали протягом 1 год, вважали, що латентний період дорівнює 60 хв [17].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням пакету програм STATISTICA 12 (StatSoft, USA) із розрахунком середнього значення, стандартної похибки середнього, довірчої імовірності (р). Достовірність відмінностей між групами порівняння оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) - у випадках нормального розподілу, непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) - за його відсутності. При обліку результатів в альтернатив-

ній формі (летальність, % мишей із клонічними та тонічними судомами) використовували кутове перетворення Фішера (φ*).

Результати й обговорення

Пентилентетразол дозволяє моделювати первинно-генералізовані клоніко-тонічні судоми, пов'язані з блокадою ГАМКА-рецепторів та редукцією ГАМК-ергічної гальмівної трансмісії [7, 9]. Клінічно пентилентетразолові судоми спочатку виявлялися чергуванням клонічних та клоніко-тонічних конвульсій з переходом у тонічну екстензію задніх кінцівок із бічним положенням, яка зазвичай закінчується загибеллю тварини за рахунок зупинки дихання. Жорсткість моделі підтверджується високою летальністю - 100% мишей не вийшли з тривалої тонічної екстензії (табл. 1-2).

Результати порівняльного дослідження антиконвульсивного потенціалу серцевих глікозидів наведені у табл. 1.

Дигоксин у дозі 0,8 мг/кг за умов пентилентетразолових судом виявляє виразну антиконвульсивну активність: він єдиний серед досліджуваних препаратів серцевих глікозидів вірогідно знижує летальність - на третину щодо контролю, $p < 0,05$ (табл. 1). Крім того, дигоксин більш ніж у 7 разів ($p < 0,01$) подовжує латентний період появи перших нападів, а також майже вдвічі ($p < 0,05$) зменшує кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу (переважно за рахунок пригнічення тонічного компоненту судом - статистично значуще знижуючи % тварин із тонічними конвульсіями щодо контролю).

Помірні антиконвульсивні властивості іншого препарату наперстянки - ланатозиду

Таблиця 1

Вплив препаратів серцевих глікозидів на перебіг пентилентетразолових судом у мишей ($M \pm m$)

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	6	-	2,34±0,19	2,83±0,31	100	100	6,00	8,03±0,53	10,37±0,65	100
Дигоксин	6	0,8	16,80±8,69**	1,50±0,43*	83	67*	4,50±1,02	7,98±4,76	14,31±4,08	67*
Ланатозид С	6	0,8	14,23±9,24	1,33±0,33**	83	83	5,00±1,00	2,94±1,27**	8,60±1,76	83
Строфантин-Г	6	0,8	5,25±1,37*	1,50±0,22**	100	100	5,33±0,42	3,41±1,52*	8,11±1,29	83
Коргликон	6	1,0	9,35±2,77*	1,83±0,31*	100	100	6,00	4,38±1,66	13,73±2,74	100

n - кількість тварин у групі

* - $p < 0,05$ щодо контролю, ** - $p < 0,01$ щодо контролю

С - встановлено як за статистично значущим зниженням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу, так і за вірогідною редукцією тривалості судомного періоду відносно контролю - у 2,1 та 2,7 разу відповідно ($p < 0,01$). Хоча ланатозид С також значно пролонгує латентний період появи перших нападів - у 6 разів щодо контролю - через високу дисперсію показника ця різниця не досягає рівня статистичної значущості.

Препарат серцевого глікозиду строфанту - строфантин G - хоча й вірогідно не впливає на летальність, однак помірно зменшує виразність перебігу пентилентетразолових судом у мишей. Це верифіковано за статистично значущим подовженням латентного періоду появи перших нападів (у 2,2 разу проти контролю, $p < 0,05$), а також за зниженням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу та тривалості судомного періоду - у 1,9 та 2,4 разу відповідно щодо аналогічних показників групи тварин з нелікованими судомами.

Препарат конвалії коргліккон виявляє найменш виразні антиконвульсивні властивості порівняно з іншими досліджуваними серцевими глікозидами. Коргліккон лише чотирикратно подовжує латентний період розвитку пентилентетразол-індукованих судом ($p < 0,05$) та вірогідно зменшує кількість клоніко-тонічних нападів на 1 мишу - в 1,5 разу щодо контролю.

Результати дослідження дозозалежності антиконвульсивного ефекту дигоксину (табл. 2) демонструють виразний протисудомний потенціал цього серцевого глікозиду в широкому діапазоні доз. Так, у дозі 0,2 мг/кг

дигоксин статистично значуще зменшує не лише летальність тварин, але й % мишей із тяжкими тонічними судомами - на третину порівняно з контролем ($p < 0,05$). Крім того, на тлі дигоксину у дозі 0,2 мг/кг спостерігається виразна тенденція ($p < 0,1$) до подовження латентного періоду появи перших нападів та зниження кількості клоніко-тонічних конвульсій на 1 тварину.

Хоча у дозах 0,4 та 1,2 мг/кг дигоксин не чинить достовірного впливу на інтегральний показник ефективності - летальність тварин, тим не менш статистично значуще пролонгує латентний період появи перших нападів (у 2 та 5,8 разу відповідно), а також достовірно подовжує час життя мишей проти контрольного показника - у 1,7 та 3,2 разу відповідно.

У дозі 0,8 мг/кг, яка дорівнює приблизно $1/10$ LD₅₀ [14], дигоксин чинить найбільш виразну антиконвульсивну дію, що її верифіковано як за достовірним зниженням летальності тварин на 33% щодо контролю ($p < 0,05$), так і за статистично значущим впливом на інші маркерні показники експериментального судомного синдрому. Зокрема, дигоксин у дозі 0,8 мг/кг у 7,3 разу ($p < 0,01$) подовжує латентний період появи перших пароксизмів, більш ніж удвічі ($p < 0,01$) зменшує кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу (переважно за рахунок тонічного компоненту - вірогідно редуюючи % тварин із тяжкими тонічними судомами на третину) проти аналогічних показників групи контролю. Окрім того, у дозі 0,8 мг/кг дигоксин виявляє виразну тенденцію до збільшення тривалості життя тварин.

Таблиця 2

Вплив дигоксину у різних дозах на перебіг пентилентетразолових судом у мишей (M±m)

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Контроль	6	—	2,93±0,40	3,00±0,26	100	100	5,67±0,33	6,87±0,89	9,80±0,59	100
Дигоксин	6	0,2	7,51±2,36	1,83±0,65	100	67*	5,00±0,63	2,95±1,67	10,82±2,59	67*
	6	0,4	5,96±1,38*	3,50±0,34	100	100	5,67±0,33	13,56±2,67*	16,96±2,75*	83
	6	0,8	21,29±8,42**	1,33±0,42**	83	67*	4,50±1,02	5,67±5,10	18,09±8,15	67*
	6	1,2	16,87±8,68**	3,33±0,84	83	83	5,00±1,00	18,99±5,93	31,04±5,54**	83
	6	1,6	14,07±3,24**	3,17±1,05	100	100	5,33±0,42	11,70±7,09	30,31±6,84**	67*

n - кількість тварин у групі

* - $p < 0,05$ щодо контролю, ** - $p < 0,01$ щодо контролю

У двічі більшій дозі - 1,6 мг/кг - антиконвульсивні властивості дигоксину обмежені достовірним зменшенням летальності (на третину щодо контролю), а також статистично значущим подовженням латентного періоду появи перших нападів та часу життя тварин до загибелі - у 4,8 та 3,1 разу ($p < 0,01$) відповідно.

Привертає увагу, що у найвищих використаних дозах 1,2 та 1,6 мг/кг дигоксин, хоча й не забезпечує захисту від тонічної екстензії (вона спостерігалась відповідно у 83% та 100% мишей при 100% у контролі), втричі подовжує тривалість життя тварин і скорочує летальність - у дозі 1,6 мг/кг достовірно щодо контролю (табл. 2). Це може свідчити на користь антигіпоксичної дії дигоксину, оскільки тонічна екстензія обмежує можливість вентиляції легенів і спричиняє гіпоксію. Не можна виключити також протинабрякову дію дигоксину в головному мозку, який, як відомо, дуже швидко реагує на гіпоксію набряком [21]. Ці припущення потребують спеціальної перевірки. Хоча в джерелах літератури відсутні релевантні дані про наявність у серцевих глікозидів антигіпоксичної дії, встановлено, однак, що дигоксин інгібує фактор, індукований гіпоксією 1-3 α (huroxia inducible factor 1-3 α , HIF1-3 α) - білок, який регулює клітинну відповідь на гіпоксію [19].

Отримані результати сприяють кращому розумінню механізмів антиконвульсивної дії серцевих глікозидів, які, вочевидь, не обмежуються впливом на нейрональну Na⁺, K⁺-АТФазу [4] та нормалізацією трансмембранних струмів натрію. Виразний антагонізм з пентилентетразолом (особливо у препаратів наперстянки та, меншою мірою, строфанту) свідчить про наявність у серцевих глікозидів ГАМК-ергічних властивостей. Можна припустити, що їхній вплив на ГАМК-опосередковану нейротрансмісію є непрямим, оскільки дотепер відсутні дані щодо афінитету серцевих глікозидів до ГАМКА-барбітурат-бензодіазепінового рецепторного комплексу. Або ж має місце реципрокна взаємодія - зокрема, відомі дані про посилення рилізінгу ГАМК у синапсах головного мозку під дією ен-

догенного дигіталісоподібного фактору (уабаїну) [12].

Значно слабший антиконвульсивний ефект корглікону порівняно з іншими серцевими глікозидами узгоджується з відомими фізико-хімічними властивостями препаратів конвалії, зокрема, їх низькою ліпофільністю [3] та, відповідно, недостатньою церебральною біодоступністю, що унеможливує створення достатніх для протисудомної дії концентрацій у головному мозку. Проте помірна центральна пригнічувальна дія препаратом конвалії притаманна, про що свідчить вищезазначене збільшення латентного часу судом та зменшення кількості нападів під впливом корглікону в наших дослідах, а також загальновідомий седативний ефект настойки конвалії [15].

Отримані результати вказують на доцільність подальшого вивчення антиконвульсивного потенціалу серцевих глікозидів (у першу чергу дигоксину як найбільш ефективного препарату), у тому числі на моделях судом із різним патогенезом, а також спонукають до з'ясування нейрохімічних механізмів їх протисудомної дії (зокрема, верифікації ролі нейроактивних амінокислот, ендогенного дигіталісоподібного фактору тощо).

Отже, на моделі пентилентетразолових судом у мишей встановлено, що серцеві глікозиди виявляють різний за виразністю антиконвульсивний ефект - найбільш потужну протисудомну дію чинить препарат наперстянки дигоксин, помірні властивості виявляють ланатозид С та строфантин G, а найменш виразний ефект притаманний препаратом конвалії корглікону. Для дигоксину визначено також протисудомну активність у широкому діапазоні доз від 0,2 до 1,6 мг/кг із максимальним антиконвульсивним ефектом у дозі 0,8 мг/кг.

Висновок

Досліджено протисудомний потенціал препаратів серцевих глікозидів (дигоксину, ланатозиду С, строфантину G та корглікону), а також дозозалежність антиконвульсивної дії дигоксину за умов пентилентетразолових судом у

мишей. Встановлено, що серцевим глікозидам властивий різний за виразністю антиконвульсивний ефект: найбільш потужну протисудомну дію чинить дигоксин, помірні властивості виявляють ланатозид С та строфантин G, а найменш виразний ефект притаманний корглікону. Окрім того, визначено, що дигоксин виявляє антиконвульсивні властивості у широкому діапазоні доз, а найбільш виразну протисудомну дію чинить у дозі 0,8 мг/кг. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого поглибленого вивчення дигоксину як антиконвульсивного препарату.

Література

1. Abramovici S, Bagi A: Epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2016, 138, 159-171.
2. Borowicz K, Banach M: Antiarrhythmic drugs and epilepsy. *Pharmacological Reports* 2014, 66 (4), 545-551.
3. Botelho AFM, Piezezan F, Soto-Blanco B, Melo MM: A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon* 2019, 158, 63-68.
4. De Lores Arnaiz GR, Ordieres MG: Brain Na⁺, K⁺-ATPase Activity In Aging and Disease. *International Journal of Biomedical Science* 2014, 10 (2), 85-102.
5. Elgarhi R, Shehata MM, Abdelsameea AA, Salem AE: Effects of Diclofenac Versus Meloxicam in Pentylene-tetrazol-Kindled Mice. *Neurochem Res* 2020, 45 (8), 1913-1919.
6. Erdogan MA, Yusuf D, Christy J, Solmaz V, Erdogan A, Taskiran E, Erbas O: Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylene-tetrazol-induced murine model of epilepsy. *BMC Neurol*. 2018, 18 (1), 81.
7. Hock FJ: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Ed.: Hock FJ. Springer International Publishing 2016, 1487-1488.
8. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V: The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018, 59 (12), 2179-2193.
9. Loscher W: The holy grail of epilepsy prevention: Preclinical approaches to antiepileptogenic treatments. *Neuropharmacology* 2020, 167, 107605.
10. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K: Digoxin: Pharmacology and toxicology - A review. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020, 79, 103400.
11. Quintana-Pajaro LJ, Ramos-Villegas Y, Cortecero-Sabalza E, Joaquim AF, Agrawal A, Narvaez-Rojas AR, Moscote-Salazar LR: The Effect of Statins in Epilepsy: A Systematic Review. *J Neurosci Rural Pract* 2018, 9 (4), 478-486.
12. Santos MS, Goncalves PP, Carvalho AP: Effect of ouabain on the gamma-[3H]aminobutyric acid uptake and release in the absence of Ca(+) and K(+)-depolarization. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, 253 (2), 620-627.
13. Scicchitano F, Constanti A, Citraro R, De Sarro G, Russo E: Statins and epilepsy: preclinical studies, clinical trials and statin-anticonvulsant drug interactions. *Curr Drug Targets* 2015, 16 (7), 747-56.
14. Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin as an antiepileptic in children (clinical and experimental study). *Ukrainian Medical Almanac* 2010, 13: 164. Russian (Штрыголь С., Штрыголь Д. Дигоксин как противоэпилептическое средство у детей (клинико-экспериментальное исследование). *Український медичний альманах* 2010, 13: 164).
15. Stoletov Y.V., Kutsenko T.A., Ulanov V.A., Belik G.V. Experience and prospects of using medicinal plants for the treatment of coronary heart disease. In: *Scientific discoveries: projects, strategies and development (volume 2)*. Edinburg; 2019. pp. 49-55. Russian (Столетов Ю.В., Куценко Т.А., Уланова В.А., Белик Г.В. Опыт и перспективы использования лекарственных растений для лечения ишемической болезни сердца. *Scientific discoveries: projects, strategies and development (volume 2)*. Edinburg; 2019. с. 49-55).
16. Suemaru K, Yoshikawa M, Tanaka A, Araki H, Aso H, Watanabe M: Anticonvulsant effects of acetaminophen in mice: Comparison with the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epilepsy Res* 2018, 140, 22-28.
17. Tsyvunin V, Shtrygol' S, Shtrygol' D: Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylene-tetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Res* 2020, 167, 106465.
18. Waller D, Sampson A: Heart failure. In: *Medical Pharmacology and Therapeutics*. Eds.: Waller D, Sampson A, Elsevier 2017, 5th ed., 131-142.
19. Wei D, Peng JJ, Gao H, Li H, Li D, Tan Y, Zhang T: Digoxin downregulates NDRG1 and VEGF through the inhibition of HIF-1 α under hypoxic conditions in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Int J Mol Sci* 2013, 14 (4), 7273-7285.
20. Yimer EM, Surur A, Wondafrash DZ, Gebre AK: The Effect of Metformin in Experimentally Induced Animal Models of Epileptic Seizure. *Behav Neurol* 2019, 4, 6234758.
21. Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2017, 14 (4): 52-60. Russian (Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2). *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2017, 14 (4): 52-60).
22. Zeiler FA, Zeiler KJ, Kazina CJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M: Lidocaine for status epilepticus in adults. *Seizure* 2015, 31, 41-48.