

В. В. Цивунін¹, С. Ю. Штриголь², Д. В. Штриголь³,
Д. В. Шпортюк², Н. О. Демченко⁴

Вплив сольових режимів раціону на перебіг судомного синдрому та модуляція ними ефекту вальпроату натрію

¹Товариство з обмеженою відповідальністю «ОРГАНОСІН ЛТД», м. Київ

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

³Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, м. Харків

⁴Товариство з обмеженою відповідальністю «ЛЕДА», м. Харків

*Ключові слова: гіпернатрієвий раціон,
замінник кухонної солі,
пентилентетразол, судомний синдром,
вальпроат натрію*

Епілепсія – третє за поширеністю неврологічне захворювання в світі. Хворих різного віку налічується близько 50–70 млн – майже 1 % сучасного людства [1–3]. На епілепсію страждає близько біля 1 % дитячого населення [1, 4, 5].

Останнім часом майже кожен третій пацієнт з епілепсією нечутливий до всіх відомих антиконвульсантів [6–8]. Це значно ускладнює контроль нападів, погіршує якість життя та збільшує економічні витрати на лікування. Виокремлюють умовну резистентність – неефективність лікування двома або трьома протиепілептичними препаратами (ПЕП) першої лінії вибору в режимі моно- або політерапії в максимально переносимих дозах, та абсолютну резистентність – випадки, коли не мають ефекту комбінації будь-яких ПЕП у максимально переносимих дозах, що підтвержені визначенням концентрації в плазмі крові [9]. Проте близько 80 % пацієнтів потерпає від побічних ефектів ПЕП, а в 30–40 % побічні ефекти суттєво погіршують якість життя [10].

Значна тривалість фармакотерапії (здебільшого пожиттєвої), побічні

ефекти відомих ПЕП (переважно дозозалежні), почастищення випадків фармакорезистентних форм епілепсії вимагають вдосконалення лікування. З-поміж можливих шляхів розв'язання цієї проблеми слід відмітити два шляхи. Перший – створення нових ПЕП з оригінальними механізмами дії. Другий – модуляція ефективності відомих ПЕП за використання ад'ювантних засобів.

Одним з таких засобів може стати цілеспрямована корекція мінерального складу раціону, що являє собою суттєвий чинник впливу на глибинні механізми регуляції фізіологічних функцій. На важливість балансу мінеральних елементів їжі для здоров'я наголошували ще в публікаціях 100-річної давнини [11]. Останнім часом харчовий раціон людини, особливо в розвинених країнах, перевантажений солями натрію за дефіциту солей калію, магнію, кальцію. Насамперед це сприяє розвитку артеріальної гіпертензії та інших хвороб серцево-судинної системи, менше досліджено вплив на центральну нервову систему (ЦНС) [12–17]. Пропонуються замінники кухонної солі – гіпонатрієві або безнатрієві мінеральні композиції, що здатні послабити або усунути зазначений дисбаланс. Вивчається здебільшого кардіологічний аспект проблеми.

Постає закономірне питання: чи можна зменшити судомну готовність шляхом комплексної корекції мінеральної структури харчування? Як зазначалося вище, увага сконцентрована переважно на кардіологічному аспекті. Для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань, насамперед артеріальної гіпертензії, створюються мінеральні композиції – замітники кухонної солі. В епілептології, як можна судити за даними літератури, подібна постановка питання відсутня. Проте мінеральний склад харчового раціону, впливаючи на водно-сольовий обмін, причетний до регуляції різноманітних проявів фізіологічної активності, пов'язаних з іонним складом внутрішнього середовища організму. У збудливих тканинах мембранний градієнт мінеральних іонів (насамперед Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^-) значною мірою визначає фізіологічний стан клітин. Однак з урахуванням безперечної участі порушень мінерального обміну в патогенезі епілепсії пошуки в цьому напрямі могли б призвести до нових засобів профілактики та лікування цього захворювання. Сьогодні дієтичні підходи здебільшого стосуються кетогенної дієти (з високим вмістом жирів, достатнім вмістом білка, низьким вмістом вуглеводів) та її варіантів (наприклад, модифікованої дієти Аткинса), що зменшують гіперзбудливість нейронів [18]. Роль мінерального складу раціону відома значно менше. Проте методом анкетування щодо харчових звичок встановлено, зокрема, що пацієнти з епілепсією споживають менше фруктів, бобових, горіхів і насіння – джерел солей калію та магнію, а також більше солей натрію, аніж здорові люди. Низьке споживання калію відмічено в 73 % пацієнтів з епілепсією проти 56 % з-поміж здорових добровольців,

а понад 80 % дотримувалися дієти з низьким вмістом кальцію [19].

Привертають увагу поодинокі повідомлення щодо можливого підвищення ефективності ПЕП шляхом корекції мінерального складу раціону. Так, гіпонатрієвий замітник кухонної солі за тривалого вживання в експерименті може посилювати антиконвульсантний ефект діазепаму [12, 20]. Проте залишається невідомим, чи може цей підхід вплинути на ефективність інших ПЕП, особливо найуживаніших.

Ми запропонували оригінальний замітник кухонної солі «Недосол» (ТОВ «ЛЕДА», м. Харків), що за смаком наближається до кухонної солі та призначений для досоловання готових страв. Він показаний насамперед за артеріальної гіпертензії, недостатності кровообігу з набряковим синдромом. *Мета дослідження* – порівняти вплив високонатрієвого раціону та замітника кухонної солі «Недосол» на протисудомний ефект вальпроату натрію.

Матеріали та методи. Роботу виконано в рамках фундаментального наукового дослідження Міністерства охорони здоров'я України «Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами» № 0120U102460, що виконується за рахунок коштів Державного бюджету України (наказ МОЗ України від 24.02.2020 № 509) у Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах із дотриманням біоетичних принципів.

Використано 37 білих нелінійних мишей самців 20–25 г, які споживали

стандартний гранульований комбі-корм. Тварин випадковим методом поділили на 3 групи, перша з яких ($n = 14$) отримувала для пиття *ad libitum* відстояну водогінну воду (звичайний раціон), друга ($n = 10$) – 1 % водний розчин NaCl, третя ($n = 13$) – 1 % водний розчин замітника кухонної солі «Недосол» (ТОВ «ЛЕДА», м. Харків). Склад кухонної солі «Недосол» (на 100 г): натрію хлорид 35,0 г, калію хлорид 25,0 г, калію цитрат 5,0 г, калію бромід 0,5 г, магнію аспарагінат 15,0 г, магнію цитрат 4,5 г, кальцію глюконат 10,0 г, кислота глутамінова 5,0 г.

Через 1 місяць у мишей відтворювали базову модель пентилентетразолового судомного синдрому. Пентилентетразол (PTZ, Sigma, США) вводили в дозі 90 мг/кг підшкірно [21]. Частині мишей кожної групи (контроль) за 30 хв до PTZ вводили внутрішньошлунково (в/ш) воду, іншій частині – вальпроат натрію (Депакін, Sanofi-Aventis, Франція, сироп для орального застосування) в субефективній дозі ($1/2$ ЕД₅₀) 150 мг/кг в/ш, що дозволяє виявити як посилення, так і послаблення антиконвульсантного ефекту, реєстрували стандартні показники перебігу судомного синдрому – латентний період нападів, кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу, відсоток мишей з судомами (клонічними, тонічними), тяжкість судом за шкалою від 1 до 6 (де 1 – поодинокі посмикування, 2 – маневний біг, 3 – клонічні судоми, 4 – клоніко-тонічні судоми з бічним положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призвела до загибелі миші), тривалість судомного періоду, час життя тварини до загибелі, летальність у відсотках [22].

Результати обробляли статистично з використанням програмного забезпечення MS Office та ліцензійного

пакета програм STATISTICA 12.0. Абсолютні показники (латентний період судом, кількість клоніко-тонічних нападів на 1 мишу, тяжкість судом, тривалість судомного періоду, час життя до загибелі) репрезентували у вигляді середнього значення та його стандартної похибки ($M \pm m$), альтернативні (кількість тварин з клонічними та тонічними судомами, летальність) – у відсотках. Порівнювали результати груп тварин, що отримували різні сольові раціони, між собою, а в межах кожного сольового раціону показники тварин групи контролю та вальпроату натрію за критерієм Манна-Вітні (для абсолютних значень) і ϕ -критерієм Фішера (за реєстрації, у відсотках) [23]. Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження особливостей перебігу судомного синдрому за змін мінерального складу раціону на моделі PTZ-індукованих судом наведено в таблиці.

Перебіг судом на тлі стандартного раціону, надлишкового споживання NaCl і застосування замітника кухонної солі. Слід відмітити особливість перебігу судом у тварин, які споживали надлишок NaCl. У мишей контрольної групи на гіпернатрієвому раціоні порівняно з контрольними тваринами групи звичайного раціону тенденційно в 2 рази скорочується тривалість життя за аналогічної летальності (80 % на тлі додаткового споживання кухонної солі проти 100 % на фоні стандартного раціону). Це вказує на помірні проконвульсивні властивості надмірного споживання NaCl. Їм не суперечить тенденційне зменшення кількості клонічних і тонічних нападів на 1 мишу в 1,6 разу та тривалості судомного періоду в 2,0 разу – ці зміни пов'язані

Перегіб пентилентетразолових судом і протисудомний ефект вальпроату натрію в мишей за впливу досліджуваних сольових режимів раціону (M ± m)

Група тварин	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	Відсоток мишей з судомами		Тяжкість судом, бал (0–6)	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
					клонічними	тонічними				
Звичайний сольовий режим (пиття – вода)										
Контроль ^{Вода} (пентилентетразол)	6	90	4,26 ± 1,30	3,67 ± 0,71	100	100	6,0 ± 0	8,53 ± 3,45	13,04 ± 4,54	100
Вальпроат ^{Вода} + пентилентетразол	8	150 + 90	8,63 ± 1,66*	2,50 ± 0,78	100	87,5	5,38 ± 0,42	7,88 ± 2,10	16,76 ± 2,83	75,0*
Гіпернатрієвий раціон (пиття – 1 % розчин NaCl)										
Контроль ^{NaCl} (пентилентетразол)	5	90	3,81 ± 1,49	2,20 ± 0,58	100	100	5,60 ± 0,40	4,66 ± 1,68	6,35 ± 1,77	80,0
Вальпроат ^{NaCl} + пентилентетразол	5	150 + 90	7,51 ± 1,54	2,60 ± 0,51	100	80	5,00 ± 0,63	7,49 ± 3,14	13,54 ± 2,72	60,0
Замінник харчової солі (пиття – 1 % розчин «Недосол»)										
Контроль ^{«Недосол»} (пентилентетразол)	6	90	3,19 ± 0,56	3,33 ± 0,42	100	67*,&	5,33 ± 0,42	6,16 ± 2,15	7,39 ± 0,98	83,3
Вальпроат ^{«Недосол»} + пентилентетразол	7	150 + 90	15,15 ± 5,64#	1,71 ± 0,42#	85,7#,&	71,4	3,86 ± 0,74	10,94 ± 4,26	14,99	14,3##,&

Примітка. Статистично значущі відмінності з групою Контроль ^{Вода}: *p < 0,05; з групою Контроль ^{NaCl}: &p < 0,05; з групою Вальпроат ^{Вода}: #p < 0,05; ##p < 0,01; з групою Вальпроат ^{NaCl}: ^p < 0,05.

сама з прискореним настанням летального наслідку, і вже перші напади судом стають для тварин фатальними. Кількість мишей з клонічними та тонічними судомами в обох групах є однаковою (100 %), тяжкість судом у балах також близька – 5,6 бала на гіпернатрієвому раціоні проти 6,0 на звичайному (у всіх мишей обох груп мали місце найтяжчі тонічні напади).

Отже, надлишкове споживання кухонної солі дещо обтяжує перебіг пентилентетразолових судом.

За сукупністю більшості показників перебігу модельного судомного синдрому статистично значущі відмінності між контрольними групами заміни куконної солі «Недосол» і стандартного раціону відсутні. Летальність – інтегральний показник перебігу судом – склала 83,3 % у групі «Недосол» проти 100 % на стандартному раціоні ($p > 0,05$). Латентний період нападів у тварин обох груп має недостовірні відмінності (відповідно 3,19 хв і 4,26 хв). Майже не відрізняється кількість судом на 1 мишу – 3,33 проти 3,67. Кількість тварин з клонічними судомами в обох групах однакова (100 %). Привертає увагу тенденційне зменшення тяжкості судом (5,33 бала в групі розчину «Недосол» проти 6,0 в групі звичайного раціону). Це пов'язано з тим, що лише в 4 тварин з 6 (67 %) у групі розчину «Недосол» виникла тонічна екстензія – найтяжчий прояв нападів, тимчасом як на тлі стандартного та гіпернатрієвого раціонів вона спостерігалася в 100 % випадків ($p < 0,05$). Також на тлі розчину «Недосол» тенденційно скорочується судомний період – більше ніж на 2 хв (6,16 хв проти 8,53 хв у групі стандартного раціону).

Таким чином, заміник кухонної солі розчин «Недосол» сприяє змен-

шенню тяжкості модельних пентилентетразолових судом за рахунок редукції тонічної екстензії.

Дослідження впливу мінерального складу раціону на протисудомну дію вальпроату натрію. Результати дослідження впливу мінерального складу раціону на антиконвульсантну дію вальпроату натрію в субефективній дозі на моделі РТЗ-індукованих судом наведено в таблиці.

На тлі стандартного раціону вальпроат натрію в дозі 150 мг/кг спричинив помірну протисудомну дію, що полягала в статистично значущому подовженні латентного періоду нападів у 2,0 разу ($p < 0,05$) та зменшенні летальності на 25 % ($p < 0,05$). Також тенденційно знижувалась кількість судомних нападів на 1 тварину – у 1,5 разу, кількість мишей з тонічними нападами – на 12,5 %, тяжкість судом у балах, але зросла тривалість життя – у 1,3 разу.

Спостерігали певні відмінності протисудомної дії вальпроату натрію за високонатрієвого раціону. На відміну від стандартного раціону, статистично значущих відмінностей порівняно з показниками контрольних тварин на тлі надлишку NaCl не було. Летальність тенденційно зменшилась на 20 % (60 % проти 80 % у відповідній контрольній групі). За «зловживання» NaCl кількість нападів на 1 тварину не лише не знизилась, але й мала тенденцію до збільшення в 1,2 разу. Кількість мишей з клонічними судомами в обох групах однакова (100 %). Тяжкість судом у балах була також близькою – 5,0 бала на гіпернатрієвому раціоні проти 5,4 на звичайному. Тривалість життя тенденційно збільшилася щодо контролю. Отже, на тлі високонатрієвого раціону захисна дія вальпроату натрію в $1/2$ ЕД₅₀ має меншу виразність, ніж в умовах звичайного міне-

рального складу раціону, та виявляється лише у вигляді тенденції.

Ефективність вальпроату натрію на тлі замінника кухонної солі «Недосол», навпаки, суттєво посилювалася. Латентний період нападів у тварин обох груп достовірно збільшився до 15,15 хв – у 4,7 разу проти показника відповідної контрольної групи ($p < 0,05$). Кількість нападів на 1 тварину під впливом вальпроату зменшилася з 3,33 до 1,71 ($p < 0,05$) проти 2,5 на стандартному раціоні та 2,6 на гіпернатрієвому. Кількість клонічних судом за комбінації вальпроату натрію та розчину «Недосол» скоротилася порівняно з показниками контрольної групи та групи вальпроату натрію на тлі стандартного та гіпернатрієвого раціонів на 14,3 % (85,7 % проти 100 %, $p < 0,05$). Кількість найтяжчих тонічних судом також зменшилась до 71,42 %. Привертає увагу значне зниження тяжкості судом під впливом вальпроату натрію на фоні замінника «Недосол» – до 3,86 бала проти 5,38 бала на тлі стандартного раціону та 5,0 бала на тлі гіпернатрієвого. Головна особливість дії вальпроату натрію за комбінації з розчином «Недосол» – достовірне зменшення летальності до 14,3 % проти 75,0 % за стандартного раціону та 60,0 % за гіпернатрієвого ($p < 0,01$).

Важливість різнобічних впливів на механізми формування мембранного потенціалу епілептичного нейрону підкреслюється результатами останніх досліджень протисудомної дії «непротиепілептичних» препаратів. У цьому аспекті привертають увагу інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2), зокрема дапагліфозин. Їхні антиконвульсантні властивості важливі з огляду на експресію НЗКТГ-2 в ЦНС і його причетність до контролю мемб-

ранного потенціалу, і дозволяють додати варіативності до схем лікування. Існує певна доказова база ефективності інгібіторів НЗКТГ-2 як антиконвульсантів у доклінічних дослідженнях [24]. Протисудомний ефект цих препаратів пояснюють зниженням доступності глюкози та зменшенням транспорту іонів Na^+ крізь мембрани нейронів, що може сприяти їхній стабілізації [24]. Ми додатково встановили здатність емпагліфозину не лише чинити власну антиконвульсивну дію, але й збільшувати протисудомний потенціал вальпроату натрію за пентилентетразолових судом [25]. З впливом на мембранний потенціал нейронів через залучення Na^+ , K^+ -АТФ-ази вочевидь пов'язаний антиконвульсивний ефект серцевого глікозиду дигоксину [26]. Модуляція ефекту протисудомних засобів мінеральним складом раціону має спільні риси з використанням препаратів цієї групи, мішень дії яких іншим чином спрямована на тонкі механізми підтримання мембранного потенціалу нейронів. Але замінники солі відрізняються меншою кількістю побічних ефектів і більшою безпечністю. Зокрема, інгібітори НЗКТГ-2 підвищують ризик інфекцій сечовивідних шляхів за рахунок посиленої глюкозурії [27], а для дигоксину не можна повністю виключати кардіальних впливів [28].

Отже, комплекс отриманих результатів вказує на виразне потенціювання ефекту вальпроату натрію при використанні замінника кухонної солі «Недосол». Модуляція протисудомного ефекту мінеральним складом харчового раціону є перспективним напрямом удосконалення фармакотерапії епілепсії. Доцільні подальші дослідження в цьому напрямі – на інших моделях судом з широким колом ПЕП, з'ясування тонких нейрохімічних і

біофізичних механізмів впливу рівня споживання мінеральних солей на збудливість нейронів.

Висновки

1. Надлишкове споживання кухонної солі тенденційно обтяжує перебіг індукованого пентилентетразолом-судомного синдрому. На тлі тривалого високонатрієвого раціону

захисна дія вальпроату натрію має меншу виразність, ніж за звичайного мінерального складу раціону.

2. Замінник кухонної солі «Недосол» практично не впливає на перебіг модельних пентилентетразол-індукованих судом, але значно посилює антиконвульсантний ефект вальпроату натрію, що використовується в субефективній дозі.

1. Jallon P. Epidemiology of epilepsies. In: Panayiotopoulos C. P., ed. V. 1: A practical guide to childhood epilepsies. Oxford : Medicine, 2006. P. 17–20.
2. Fisher R. S. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017. V. 58 (4). P. 522–530.
3. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the *ad hoc* task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. T. Berg et al. *Epilepsia*. 2010. V. 51. P. 1069–1077.
4. Bastos F., Helen C. J. Handbook of clinical neurology [Електронний ресурс]. 2020. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444641489000119>.
5. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. A. K. Ngugi, Ch. Bottomley, I. Kleinschmidt et al. *Epilepsia*. 2010. V. 51. P. 883–890.
6. Schiller Yi., Najjar Yu. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008. V. 70 (1). P. 54–65.
7. Shorvon S. D., Goodridge D. M. G. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Author Notes. Brain*. 2013. V. 136 (11). P. 3497–3510.
8. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. L. Kalilani, X. Sun, B. Pelgrims et al. *Epilepsia*. 2018. V. 59 (12). P. 2179–2193.
9. Dalic L., Cook M. J. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2016. V. 12. P. 2605–2616.
10. Marson A. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial et al. *The Lancet*. 2005. V. 365 (9476). P. 2007–2013.
11. Belfrage S. H. Mineral elements of food in relation to health. *Br. Med. J.* 1924. V. 2. Art. 598.
12. Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. Харьков : Ависта-ВЛТ, 2007. 360 с.
13. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. J. Powles, S. Fahimi, R. Micha et al. *BMJ Open*. 2013. V. 3 (12). P. e003733.
14. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. G. Faraco, D. Brea, L. Garcia-Bonilla et al. *Nature Neuroscience*. 2018. V. 21 (2). P. 240–249.
15. Kirkland A. E., Sarlo G. L., Holton K. F. The role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients*. 2018. V. 10 (6). Art.730.
16. Takeda A. Balance of brain mineral levels in the pathophysiology of cognitive disorders. *Current Medicinal Chemistry*. 2019. V. 26 (19). P. 3459–3468.
17. Kjeldsen S. E., Boedtker D. M., Aalkjaer C. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension: focus on the brain. *Current Hypertension Reports*. 2014. V. 16 (11). P. 1–9.
18. Diet in the treatment of epilepsy: what we know so far. A. Verrotti, G. Iapadre, L. Di Francesco et al. *Nutrients*. 2020. V. 12 (9). Art. 2645.
19. Dietary and lifestyle behavior in adults with epilepsy needs improvement: a case-control study from northeastern Poland. K. Szałwińska, M. Cyuńczyk, J. Kochanowicz, A. M. Witkowska. *Nutrition Journal*. 2021. V. 20. Art. 62.
20. Штрыголь Д. В., Штрыголь С. Ю. Сравнительное исследование противосудорожного действия нового заменителя поваренной соли. *Экспер. и клин. фармакол.* 1995. № 1. С. 22–25.
21. Drug Discovery and evaluation: pharmacological assays. F. J. Hock (Ed.). Springer, Cham, 2016. P. 1215–1306.

22. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Res.* 2020. V. 167. Art. 106465.
23. Petrie A., Sabin C. *Medical statistics at a glance.* John Wiley & Sons, 2019.
24. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. M. A. Erdogan et al. *BMC Neurology.* 2018. V. 18 (1). Art. 81.
25. SGLT-2 inhibitors as potential anticonvulsants: empagliflozin, but not dapagliflozin, renders a pronounced effect and potentiates the sodium valproate activity in pentylenetetrazole-induced seizures. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', I. Havrylov et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. V. 5 (39). P. 83–90.
26. Tsyvunin V. V., Shtrygol' S. Yu., Gorbach T. V. Effect of digoxin, sodium valproate, their combination and celecoxib on neuroactive amino acids content and cerebral Na⁺, K⁺-ATPase activity in pentylenetetrazole-kindled mice. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2023. Т. 17 (4). С. 227–239.
27. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. B. Komoroski et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2009. V. 85 (5). P. 520–526.
28. Digoxin: pharmacology and toxicology – a review. J. Patocka et al. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2020. V. 79. Art.103400.

В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Д. В. Штриголь, Д. В. Шпортюк, Н. О. Демченко
Вплив сольових режимів раціону на перебіг судомного синдрому та модуляція ними ефекту вальпроату натрію

Поширеність епілепсії, складність контролю нападів у кожного третього пацієнта, високий відсоток побічних ефектів протиепілептичних препаратів обумовлюють доцільність пошуку нових підходів до вдосконалення лікування хвороби. Перспективним є шлях корекції мінерального складу раціону, зокрема за допомогою гіпонатрієвого замінника кухонної солі.

Мета дослідження – порівняти вплив високонатрієвого раціону та замінника кухонної солі «Недосол» на протисудомий ефект вальпроату натрію.

Роботу виконано на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків) з використанням білих нелінійних мишей самців. Частина тварин протягом одного місяця як пиття отримувала виключно 1 % розчин кухонної солі, інша частина замість води споживала 1 % розчин замінника кухонної солі «Недосол» (ТОВ «ЛЕДА», Харків), 100,0 г якого містить: натрію хлорид – 35,0 г, калію хлорид – 25,0 г, калію цитрат – 5,0 г, калію бромід – 0,5 г, магнію аспарагінат – 15,0 г, магнію цитрат – 4,5 г, кальцію глюконат – 10,0 г, кислоту glutамінову – 5,0 г. Миші контрольної групи перебували на звичайному водному раціоні з необмеженим доступом до відстояної водогінної води. Через 1 місяць у мишей відтворювали пентилентетразолові судоми (пентилентетразол у дозі 90 мг/кг підшкірно); водночас частини тварин кожної групи (контроль) попередньо вводили внутрішньощлунково воду, іншій частині – вальпроат натрію (Депакін, Sanofi-Aventis, Франція, сироп для орального застосування) у дозі 150 мг/кг і реєстрували стандартні показники перебігу судомного синдрому.

Встановлено, що гіпернатрієвий раціон дещо обтяжує перебіг пентилентетразолових судом, водночас замінник кухонної солі розчин «Недосол» сприяє зменшенню тяжкості модельних пентилентетразолових пароксизмів за рахунок редукції тонічної екстензії. Більше того, досліджено, що на тлі високонатрієвого раціону захисна дія вальпроату натрію в дозі ½ ЕД₅₀ має меншу виразність, ніж в умовах звичайного мінерального складу раціону, та виявляється лише у вигляді тенденції. Ефективність вальпроату натрію на тлі замінника кухонної солі розчину «Недосол», навпаки, суттєво посилюється, що визначено за статистично значущим подовженням латентного періоду нападів, зменшенням кількості судом на 1 мишу (у першу чергу, за рахунок редукції більш тяжких тонічних конвульсій), а також за головним інтегральним показником ефективності – достовірним зниженням летальності тварин відносно стандартного та гіпернатрієвого раціонів.

Таким чином, гіпонатрієвий замінник кухонної солі «Недосол» значно посилює антиконвульсантний ефект вальпроату натрію в субефективній дозі. Отримані результати вказують на доцільність регуляції мінерального складу харчового раціону як перспективного напрямку вдосконалення фармакотерапії епілепсії.

Ключові слова: гіпернатрієвий раціон, замінник кухонної солі, пентилентетразол, судомний синдром, вальпроат натрію

V. V. Tsyvunin, S. Yu. Shtrygol', D. V. Shtrygol', D. V. Shportiuk, N. O. Demchenko
The influence of salt regimes of the diet on the course of the convulsive syndrome and their modulation of the effect of sodium valproate

The prevalence of epilepsy, the difficulty of controlling seizures in every third patient, and the high percentage of side effects of antiepileptic drugs determine the expediency of finding new approaches to

improving the treatment of the disease. A promising way is to correct the mineral composition of the diet, in particular, with the help of a low-sodium table salt substitute.

The aim of the study is to compare the effect of a high-sodium diet and a table salt substitute “Nedosol” on the anticonvulsant effect of the classic antiepileptic drug – sodium valproate.

The work was performed at the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy (Kharkiv) using white non-linear male mice. For one month, part of the animals were given exclusively 1% solution of table salt as a drink, the other part, instead of water, consumed 1% solution of table salt substitute “Nedosol” (LEDA LLC, Kharkiv), 100.0 g of which contains: sodium chloride – 35.0 g, potassium chloride – 25.0 g, potassium citrate – 5.0 g, potassium bromide – 0.5 g, magnesium asparaginate – 15.0 g, magnesium citrate – 4.5 g, calcium gluconate – 10.0 g, glutamic acid – 5.0 g. Mice of the control group were on a regular water regime with unlimited access to settled tap water. After 1 month, pentylenetetrazole-induced seizures were reproduced in mice (pentylenetetrazole at a dose of 90 mg/kg subcutaneously); in this case, part of the animals of each group (control) was pre-administered intragastric water, the other part – sodium valproate (Depakin, Sanofi-Aventis, France, syrup for oral use) at a dose of 150 mg/kg; and standard indicators of the course of the convulsive syndrome were recorded.

It has been established that a high-sodium diet aggravates the course of pentylenetetrazole-induced seizures, while the table salt substitute “Nedosol” helps to reduce the severity of model pentylenetetrazole-induced paroxysms by suppressing tonic extension. Moreover, it was investigated that against the background of a high-sodium diet, the protective effect of sodium valproate in $\frac{1}{2}$ ED₅₀ is less pronounced than under the conditions of a normal mineral composition of the diet and is manifested only as a tendency. The effectiveness of sodium valproate against the background of the table salt substitute “Nedosol”, on the contrary, is significantly enhanced, which is determined by a statistically significant extension of the latency period of attacks, a decrease in the number of seizures by 1 mouse (primarily due to the reduction of more severe tonic convulsions), as well as by the main integral indicator of efficiency – by reliable decrease in animal mortality relative to standard and high-sodium rations.

Thus, the low-sodium table salt substitute “Nedosol” significantly enhances the anticonvulsant effect of sodium valproate in a subeffective dose. The results obtained indicate the expediency of regulating the mineral composition of the food diet as a promising direction for improving the pharmacotherapy of epilepsy.

Key words: high-sodium diet, table salt substitute, pentylenetetrazole, seizure syndrome, sodium valproate

Надійшла: 01 травня 2024 р.

Прийнята до друку: 25 червня 2024 р.

Контактна особа: Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69 . Електронна пошта: shtrygol@ukr.net