

С. Ю. Штриголь<sup>1</sup>, В. В. Цивунін<sup>1</sup>, Д. В. Штриголь<sup>2</sup>,  
І. О. Лебединець<sup>1</sup>, О.О. Койро<sup>1</sup>

## Експериментальне обґрунтування доцільності використання фітопрепаратів у комбінованій фармакотерапії судомних станів

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків  
<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Ключові слова:** протисудомні засоби, лікарські рослини, екстракти, пентилентетразолові судоми, миші

Використання засобів допоміжної та альтернативної медицини є досить розповсюдженим, у тому числі серед хворих на епілепсію [1, 2]. Фітотерапію вважають безпечною та ефективною більшість пацієнтів [3]. Окремі фітопрепарати здатні потенціювати протисудомні властивості класичних протиепілептичних засобів (ПЕЗ), збільшуючи ефективність фармакотерапії судомного синдрому, а також коригувати специфічні зміни особистості у хворих на епілепсію, суттєво зменшувати виразність та частоту виникнення несприятливих побічних ефектів традиційних антиконвульсантів [3–11].

Лікарські рослини та рослинні біологічно активні речовини (БАР) активно взаємодіють із сучасними ПЕЗ як на фармакодинамічному, так і на фармакокінетичному рівні. Так, етилацетатна фракція густого екстракту плодів фікуса священного (*Ficus religiosa* L.) у діапазоні доз від 2,5 до 10 мг/кг (внутрішньоочередово (в/о) потенціює протисудомні властивості фенітоїну в субефективній дозі 15 мг/кг, зменшуючи тяжкість нападів, рівень депресивності та когнітивний дефіцит у мишей за умов пентилентетразолового кіндлінгу [12]. Автори пов'язують цей ефект з потужними антиоксидантними властивостями багатой на флавоноїди фракції. Водно-спиртовий екстракт зизифусу справжнього (*Ziziphus jujuba* Mill.) потенціює антиконвульсивні властивості фенітоїну, фенобарбіталу та карбама-

зепіну в субтерапевтичних дозах на моделі судом, індукованих максимальним електрошоком. У цьому разі застосування фітоекстракту разом з ПЕЗ не спричиняло суттєвих змін їхніх сироваткових концентрацій [13]. Етанольний екстракт коренів *Nardostachys jatamansi* DC. виявляє синергізм із фенітоїном [14]. Сумісне застосування водного та ліофілізованого екстрактів *Gladiolus dalenii* Van Geel з діазепамом спричиняє виразніший протисудомний ефект на моделях пентилентетразолових пароксизмів та конвульсій, індукованих максимальним електрошоком [15]. Багата на ресвератрол харчова рослина *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc. збільшує концентрацію карбамазепіну в головному мозку, імовірно, за рахунок інгібування цитохрому СYP3A [16]. Отже, сумісне застосування *P. cuspidatum* з карбамазепіном може призводити як до підвищення ефективності протисудомної терапії, так і до збільшення токсичності препарату за рахунок досить малої широти терапевтичної дії ПЕЗ [17]. Аналогічний вплив на концентрацію карбамазепіну, але в сироватці крові, чинить аюрведичний трав'яний чай, головним компонентом якого є *Cassia auriculata* L. [18], що також треба брати до уваги хворим на епілепсію.

Потенціюють дію синтетичних антиконвульсантів і окремі БАР. Зокрема, сесквітерпенол  $\beta$ -еудесмол потенціює протисудомний ефект фенітоїну на моделі пароксизмів, індукованих максимальним електрошоком [19]. Тритерпеноїд урсолова кислота – активний компонент *Prunella vulgaris* L. – посилює ГАМК-ергічний вплив пентабарбі-

талу [20]. Куркумін при сумісному застосуванні з вальпроатом, фенітоїном, фенобарбіталом та карбамазепіном у низьких дозах збільшує захисний ефект традиційних ПЕЗ на експериментальних моделях епілепсії в щурів [21]. Здатність посилювати захисний ефект фенобарбіталу та фенітоїну притаманна також хіноліновому алкалоїду хелідоніну [22]. Флавоноїди апігенін та (-)-епігалокатехін галлат *in vitro* сенсibilізують рекомбінантні рецептори ГАМК<sub>A</sub>  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  та посилюють стимулювальний вплив діазепаму на ГАМК-трансмisiю [23].

Отже, отримані дані припускають застосування фітопрепаратів у допоміжній терапії епілепсії. Лікарські рослини здатні потенціювати протисудомний ефект ПЕЗ, дозволяють зменшити дозу препаратів та, таким чином, знизити частоту розвитку побічних реакцій.

У попередніх дослідженнях на моделях судом з різним патогенезом виразні антиконвульсивні властивості верифіковано в сухих екстрактив рутки Шлейхера (СЕРШ) та базиліку камфорного (СБК) [24–26].

**Мета дослідження** – визначити фармакодинамічну взаємодію СЕРШ та СБК з найуживанішим антиконвульсантом – вальпроатом натрію.

**Матеріали та методи.** Досліди виконано на 41 білих рандомбредних мишах-самцях масою 18–26 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету, що атестований МОЗ України (посвідчення від 8 грудня 2015 р. № 058/15, чинне до 7 грудня 2019 р.), відповідно до санітарно-гігієнічних норм з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), що засвідчено висновком комісії Національного фармацевтичного університету з біоетики (протокол від 17 лютого 2016 р. № 2). Під час дослідів тварини знаходились у віварії за температури – 19–24 °С, вологості – не більше 60 %, при-

родного світлового режиму «день/ніч» у поліпропіленових клітках на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води та їжі.

Дослідження проводили на базовій моделі пентилентетразолових судом [27, 28]. Тварин рандомізували на групи (n = 6–9): контрольна; експериментальні, тварини яких отримували монотерапію сухими екстрактами або вальпроатом натрію, а також групи тварин, яким вводили комбінацію «сухий екстракт + вальпроат натрію». Миші контрольної групи отримували інтрагастрально воду очищену. Для точнішої верифікації ефектів досліджуваних комбінацій вальпроат натрію (сироп «Депакін», Sanofi Aventis, Франція) застосовували в субтерапевтичній дозі 150 мг/кг, що складає 50 % від умовно ефективної дози 300 мг/кг [26]; сухі екстракти вводили в умовно ефективній дозі 100 мг/кг [24, 25] внутрішньошлунково протягом 3 діб, востаннє – за 30 хв до введення конвульсанту. Судомний агент пентилентетразол (коразол, Sigma, США) вводили у вигляді водного розчину підшкірно в дозі 80 мг/кг.

Кожну мишу після введення конвульсанту вміщували в окремий пластиковий циліндричний бокс діаметром 20 см та висотою 35 см. Безперервно спостерігали за станом тварин протягом 60 хв. Оцінку протисудомної дії проводили за такими показниками: латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин з клонічними та тонічними нападами, тяжкість пароксизмів у балах, тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та летальність. Якщо судомо не наставали протягом 1 год, вважали, що латентний період дорівнює 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 – здригання, 2 – манежний біг, 3 – клонічні напади, 4 – клоніко-тонічні судомо з боковим положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин [29].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета програм STATISTICA 8.0 з розрахунком середнього значення,

стандартної похибки середнього, довірчого інтервалу (р). Достовірність відмінностей між групами порівняння оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) – у випадках нормально-го розподілу, непараметричним критерієм Манна-Уїтні (U) – за його відсутності. У разі обліку результатів в альтернативній формі (летальність, відсоток мишей з клонічними та тонічними судомами) використовували кутове перетворення Фішера (φ) [30].

**Результати та їх обговорення.** Отримані дані свідчать про невиразний протисудомний ефект вальпроату натрію в субефективній дозі (табл. 1–2): на його фоні спостерігали лише вірогідне подовження латентного періоду перших нападів, а також тенденційне зниження летальності (на 28 %) відносно контролю.

СЕРШ виявив виразніший ефект (табл. 1), що визначено за достовірним подовженням латентного періоду нападів та зменшенням кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу, а також невірогідним зниженням летальності на 28 % відносно конт-

ролю. Найвиразніші протисудомні властивості були притаманні комбінації «СЕРШ + вальпроат», яка спричиняла достовірне подовження латентного періоду перших нападів та часу життя тварин до загибелі, а також зменшення кількості судом на 1 мишу, відсотка тварин із тонічними пароксизмами та тяжкості конвульсій. Крім того, під впливом комбінації «СЕРШ + вальпроат» спостерігали статистично значуще зниження летальності в групі (29 % відносно 78 % у контролі) (табл. 1).

СЕБК та комбінація «СЕБК + вальпроат» лише статистично значуще подовжували латентний період нападів без суттєвого впливу на інші показники (табл. 2).

Отже, комбінація «СЕРШ + вальпроат» виявилась значно ефективнішою, ніж монотерапія препаратами, що свідчить про виразний потенціюючий вплив фітоекстракту на протисудомний ефект класичного ПЕЗ, тоді як СЕБК майже не посилював доволі слабкі антиконвульсивні властивості вальпроату натрію в субефективній дозі.

Таблиця 1

*Перебіг судом, індукованих пентилентетразолом, у мишей за впливу сухого екстракту рутки Шлейхера, вальпроату натрію та їхньої комбінації (M ± m)*

Показник	Контроль (n = 9)	Сухий екстракт рутки Шлейхера, 100 мг/кг + вальпроат натрію, 150 мг/кг (n = 7)	Сухий екстракт рутки Шлейхера, 100 мг/кг (n = 6)	Вальпроат натрію, 150 мг/кг (n = 6)
Латентний період, хв	3,20 ± 0,37	8,67 ± 1,74**	7,32 ± 1,81*	5,25 ± 0,73*
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	3,67 ± 0,58	2,29 ± 0,18*	2,0 ± 0,26*	3,17 ± 0,60
Відсоток мишей з судомами:				
клонічними	100	100	100	100
тонічними	100	71*	100	83
Тяжкість судом, бал	5,56 ± 0,29	4,29 ± 0,47*	5,0 ± 0,45	4,83 ± 0,54
Тривалість судомного періоду, хв	8,68 ± 1,88	10,91 ± 2,05	5,58 ± 1,36	10,98 ± 2,74
Час життя тварин до загибелі, хв	10,76 ± 2,57	24,04 ± 0,62*	14,61 ± 3,05	14,92 ± 5,11
Летальність, %	78	29*	50	50

Примітка. Тут і в табл. 2: статистично значущі відмінності відносно контролю: \*p < 0,05,

\*\* p < 0,01, n – кількість тварин у групі.

*Показники перебігу судом, індукованих пентилентетразолом, у мишей зв впливу сухого екстракту базилику камфорного, вальпроату натрію та їхньої комбінації (M±m)*

Показник	Контроль (n = 9)	Сухий екстракт базилику камфорного, 100 мг/кг + вальпроат натрію, 150 мг/кг (n=7)	Сухий екстракт базилику камфорного, 100 мг/кг (n = 6)	Вальпроат натрію, 150 мг/кг (n = 6)
Латентний період, хв	3,20 ± 0,37	7,12 ± 1,66*	5,72 ± 1,22*	5,25 ± 0,73*
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	3,67 ± 0,58	2,86 ± 0,74	3,00 ± 0,37	3,17 ± 0,60
Відсоток мишей із судомами:				
клонічними	100	100	100	100
тонічними	100	86	100	83
Тяжкість судом, бал	5,56 ± 0,29	4,71 ± 0,47	5,33 ± 0,42	4,83 ± 0,54
Тривалість судомного періоду, хв	8,68 ± 1,88	7,83 ± 2,28	11,74 ± 3,12	10,98 ± 2,74
Час життя тварин до загибелі, хв	10,76 ± 2,57	12,13 ± 3,91	13,64 ± 1,93	14,92 ± 5,11
Летальність, %	78	43	67	50

### Висновки

1. Досліджено здатність СЕРШ та СЕБЖ модулювати ефект класичного протиепілептичного засобу вальпроату натрію в експерименті.
2. Виявлено, що СЕРШ здатний потенціювати антиконвульсивні властивості

вальпроату натрію, тоді як СЕБЖ майже не впливає на його дію. 3. Результати свідчать про потужний протисудомний потенціал СЕРШ та експериментально обґрунтовують доцільність його використання в комбінованій фармакотерапії епілепсії та судомних станів.

1. Drug interactions involving antiepileptic drugs: Assessment of the consistency among three drug compendia and FDA-approved labels / D. Ekstein, M. Tirosh, Y. Eyal, S. Eyal // *Epilepsy & Behavior*. – 2015. – V. 44. – P. 218–224.
2. Tyagi A. Herbal Remedies, Dietary Supplements, and Seizures / A. Tyagi, N. Delanty // *Epilepsia*. – 2003. – V. 44, № 2. – P. 228–235.
3. Herbal medicine and epilepsy: proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs / N. Samuels, Y. Finkelstein, S. R. Singer, M. Oberbaum // *Epilepsia*. – 2008. – V. 49, № 3. – P. 373–380.
4. Chavez M. L. Evidence-Based Drug – Herbal Interactions / M. L. Chavez, M. A. Jordan, P. I. Chavez // *Life Sciences*. – 2001. – V. 78, № 18. – P. 2146–2157.
5. Harish B. B. A review on traditional system of medicine for treats epilepsy / B. B. Harish, L. S. Mohana, K. A. Saravana // *International Journal of Biological & Pharmacological Research*. – 2010. – V. 1, № 1. – P. 1–6.
6. Herbal medicine and epilepsy: proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs / N. Samuels, Y. Finkelstein, S. R. Singer, M. Oberbaum // *Epilepsia*. – 2008. – V. 49, № 3. – P. 373–380.
7. Mani R. Antiepileptic drugs and other medications: what interactions may arise? / R. Mani, J. R. Pollard // *Current treatment options in neurology*. – 2009. – V. 11, № 4. – P. 253–261.
8. Pearl P. L. Herbs in Epilepsy: Evidence for Efficacy, Toxicity, and Interactions / P. L. Pearl, I. M. Drillings, J. A. Conry // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2011. – V. 18, № 3. – P. 203–208.
9. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник; відп. ред. А. М. Гродзінський. – Київ : Вид-во «Українська енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – 544 с.

10. Лікарські рослини, що мають седативну, анксиолітичну та спржені види фармакологічної активності, їх біологічно активні речовини та механізми їхньої дії / С. А. Данилов, О. В. Товчига, С. І. Степанова, С. Ю. Штриголь // Фармаком. – 2011. – № 4. – С. 68–87.
11. *Stringer J. L. Ginseng and Other Herbal Treatments for Epilepsy / J. L. Stringer // Encyclopedia of Basic Epilepsy Research / J. L. Stringer. – Davis : University of California, 2009. – P. 1445–1450.*
12. *Singh P. Ficus religiosa L. figs – a potential herbal adjuvant to phenytoin for improved management of epilepsy and associated behavioral comorbidities / P. Singh, D. Singh, R. K. Goel // Epilepsy Behav. – 2014. – V. 41. – P. 171–178.*
13. Interaction profile of *Zizyphus jujuba* with phenytoin, phenobarbitone, and carbamazepine in maximal electroshock-induced seizures in rats / M. Pahuja, T. Kleekal, K. Reeta [et al.] // *Epilepsy & Behavior. – 2012. – V. 25, № 3. – P. 368–373.*
14. *Rao V. S. Anticonvulsant and neurotoxicity profile of Nardostachys jatamansi in rats / V. S. Rao, A. Rao, K. S. Karanth // J. of Ethnopharmacology. – 2005. – V. 102, № 3. – P. 351–356.*
15. The anticonvulsant and sedative effects of *Gladiolus dalenii* extracts in mice / G. T. Ngoupaye, E. N. Bum, E. Ngah [et al.] // *Epilepsy Behav. – 2013. – V. 28, № 3. – P. 450–456.*
16. *Chi Y.-C. A new herb–drug interaction of Polygonum cuspidatum, a resveratrol-rich nutraceutical, with carbamazepine in rats / Y.-C. Chi, S.-P. Lin, Y. C. Hou // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2012. – V. 263, № 3. – P. 315–322.*
17. Клиническая фармакология : национальное руководство под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукуеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
18. The effects of *Cassia auriculata* and *Cardiospermum halicacabum* teas on the steady state blood level and toxicity of carbamazepine / I. Thabrew, J. Munasinghe, S. Chackrewarthy, S. Senarath // *J. of Ethnopharmacology. – 2004. – V. 90, № 1. – P. 145–150.*
19. *Chiou L. C. Chinese herb constituent  $\beta$ -eudesmol alleviated the electroshock seizures in mice and electrographic seizure in rat hippocampal slices / L. C. Chiou, J. Y. Ling, C. C. Chang // Neuroscience Letters. – 1997. – V. 231, № 3. – P. 171–174.*
20. Ursolic acid enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via GABAergic neurotransmission in mice / S. J. Jeon, H. J. Park, Q. Gao [et al.] // *European Journal of Pharmacology. – 2015. – V. 762. – P. 443–448.*
21. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of valproate, phenytoin, phenobarbitone and carbamazepine with curcumin in experimental models of epilepsy in rats / K. H. Reeta, J. Mehla, M. Pahuja, Y. K. Gupta // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior. – 2011. – V. 99, № 3. – P. 399–407.*
22. Effects of alkaloids from *Chelidonium majus* L. on the protective activity of antiepileptic drug in mice / E. Jagiello-Wojtowicz, Z. Kleinrok, A. Chodkowska, M. Feldo // *Herba Polonica Journal. – 1998. – V. 44, № 4. – P. 383–385.*
23. *Campbell E. L. The dietary flavonoids apigenin and (-)-epigallocatechin gallate enhance the positive modulation by diazepam of the activation by GABA of recombinant GABAA receptors / E. L. Campbell, M. Chebib, G. A. R. Johnston // Biochemical Pharmacology. – 2004. – V. 68, № 8. – P. 1631–1638.*
24. Скринінгове дослідження протисудомної активності сухих екстрактів із 8 видів рослин родин *Solanaceae, Papaveraceae, Lamiaceae* та *Polemoniaceae* / В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгіянець // *Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 47–50.*
25. Influence of dry herbal extracts on pentylenetetrazole-induced seizures in mice: screening results and relationship «chemical composition – pharmacological effect» / V. Tsyunin, S. Shtrygol', Y. Prokopenko [et al.] // *ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2016. – № 1 (1). – P. 18–28.*
26. Експериментальне визначення спектра протисудомної дії перспективних антиконвульсантів рослинного походження / В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Ю. С. Прокопенко, Е. Л. Торянік // *Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 3 (32). – С. 45–49.*
27. *Головенко М. Я. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів : метод. рек. / М. Я. Головенко, Л. О. Громов. – Київ : ВД «Авіцена», 2003. – 26 с.*
28. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1; под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева [и др.]. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
29. *Штриголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штриголь. – Харьков : Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.*
30. *Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.*

**С. Ю. Штриголь, В. В. Цивунін, Д. В. Штриголь, І. О. Лебединець, О. О. Койро**  
**Експериментальне обґрунтування доцільності використання фітопрепаратів**  
**у комбінованій фармакотерапії судомних станів**

Глибокий аналіз джерел світової наукової літератури припускає застосування фітопрепаратів у допоміжній терапії епілепсії. Лікарські рослини здатні потенціювати протисудомний ефект протіепілептичних засобів, дозволяють зменшити дозу препаратів та, таким чином, знизити частоту розвитку побічних реакцій. У попередніх дослідженнях на моделях судом із різним патогенезом виразні



антиконвульсивні властивості верифіковано в сухих екстрактах рутки Шлейхера (СЕРШ) та базилику камфорного (СЕБК).

*Мета дослідження* – визначити фармакодинамічну взаємодію СЕРШ та СЕБК із найуживанішим антиконвульсантом – вальпроатом натрію.

Досліди виконано на 41 білих рандомбредних мишах-самцях. Використано базову модель пентилентетразолових судом. Тварин рандомізували на групи ( $n = 6-9$ ): контрольна; експериментальні, тварини яких отримували монотерапію сухими екстрактами або вальпроатом натрію, а також групи тварин, яким вводили комбінацію «сухий екстракт + вальпроат натрію». Вальпроат натрію застосовували у субтерапевтичній дозі 150 мг/кг, що складає 50 % від умовно ефективної дози 300 мг/кг; сухі екстракти вводили в умовно ефективній дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково протягом 3 діб, востаннє – за 30 хв до введення конвульсанту. Пентилентетразол вводили у вигляді водного розчину підшкірно в дозі 80 мг/кг.

Отримані дані свідчать про невиразний протисудомний ефект вальпроату натрію в субефективній дозі. СЕРШ виявив потужніший ефект, однак найвиразніші протисудомні властивості були притаманні комбінації «СЕРШ + вальпроат». СЕБК та комбінація «СЕБК + вальпроат» майже не чинили впливу на експериментальний судомний синдром.

Отже, комбінація «СЕРШ + вальпроат» виявилась значно ефективнішою, ніж монотерапія препаратами, що свідчить про виразний потенціюючий вплив фітоекстракту на протисудомний ефект класичного антиконвульсанту, тоді як СЕБК майже не посилював доволі слабкі антиконвульсивні властивості вальпроату натрію в субефективній дозі.

*Ключові слова:* протисудомні засоби, лікарські рослини, екстракти, пентилентетразолові судоми, миші

### **С. Ю. Штрыголь, В. В. Цывунин, Д. В. Штрыголь, И. А. Лебединец, О. О. Койро** **Экспериментальное обоснование целесообразности использования** **фитопрепаратов в комбинированной фармакотерапии судорожных состояний**

Глубокий анализ источников мировой научной литературы допускает применение фитопрепаратов во вспомогательной терапии эпилепсии. Лекарственные растения способны усиливать противосудорожное действие противозепилептических средств, позволяют снизить дозу препаратов и, таким образом, уменьшить частоту развития побочных реакций. В предыдущих исследованиях на моделях судорог с различным патогенезом выразительные противосудорожные свойства верифицированы у сухих экстрактов дьямянки Шлейхера (СЭДШ) и базилика камфорного (СЭБК).

*Цель исследования* – изучить фармакодинамическое взаимодействие СЭДШ и СЭБК с широко употребляемым антиконвульсантом – вальпроатом натрия.

Опыты проведены на 41 белых беспородных мышах-самцах. Использована базовая модель пентилентетразоловых судорог. Животных рандомизировали на группы ( $n = 6-9$ ): контрольная; экспериментальные, животные которых получали монотерапию сухими экстрактами или вальпроатом натрия, а также группы животных, которым вводили комбинацию «сухой экстракт + вальпроат натрия». Вальпроат натрия применяли в субтерапевтической дозе 150 мг/кг, что составляет 50 % от условно эффективной дозы 300 мг/кг; сухие экстракты вводили в условно эффективной дозе 100 мг/кг внутривентриально в течение 3 сут, в последний раз – за 30 мин до конвульсанта. Пентилентетразол вводили в виде водного раствора подкожно в дозе 80 мг/кг.

Полученные данные свидетельствуют о невыразительном противосудорожном эффекте вальпроата натрия в субэффективной дозе. СЭДШ показал более мощный эффект, однако самые выразительные противосудорожные свойства были присущи комбинации «СЭДШ + вальпроат». СЭБК и комбинация «СЭБК + вальпроат» почти не оказывали влияния на экспериментальный судорожный синдром.

Таким образом, комбинация «СЭДШ + вальпроат» оказалась значительно эффективнее, чем монотерапия препаратами, что свидетельствует о выразительном потенцирующем влиянии фитоекстракта на противосудорожный эффект классического антиконвульсанта, в то время как СЭБК почти не усиливал довольно слабые противосудорожные свойства вальпроата натрия в субэффективной дозе.

*Ключевые слова:* противосудорожные средства, лекарственные растения, экстракты, пентилентетразоловые судороги, мыши

### **S. Yu. Shtrygol', V. V. Tsyvunin, D. V. Shtrygol', I. A. Lebedinets, O. O. Koyro** **Experimental substantiation of expediency of herbal remedies use in combined** **pharmacotherapy of convulsive states**

A deep analysis of the sources of world scientific literature suggests the use of herbal remedies in the adjunctive therapy of epilepsy. Medicinal plants are able to potentiate the anticonvulsant effect of antiepileptic drugs, reduce the dose and thus decrease the incidence of adverse reactions. In previous studies using seizure models with different pathogenesis expressed anticonvulsant properties have been verified in dry extracts of *Fumaria schleicheri* (FSDE) and *Ocimum basilicum* (OBDE).

---

*The aim of the study* is to determine pharmacodynamic interactions between FSDE, OBDE and the most used anticonvulsant drug – sodium valproate.

Experiments were performed on 41 random-bred male albino mice. The pentylenetetrazole-induced seizures as a basic model were used. The animals were randomized into groups (n = 6–9): control; experimental animals were treated by dry extracts or sodium valproate only and groups of animals, were administered by a combination of «dry extract + sodium valproate». Sodium valproate were administered subcutaneously at a dose of 150 mg/kg, representing roughly 50 % of the effective dose of 300 mg/kg; dry extracts were administered at the relatively effective dose of 100 mg/kg for 3 days intragastrically, last time on 30 min before convulsant injection. Pentylenetetrazole was administered subcutaneously in an aqueous solution at a dose of 80 mg/kg.

These data suggest the vague anticonvulsant effect of sodium valproate in subeffective dose. FSDE found more powerful effect, but the most significant anticonvulsant properties were peculiar to the combination «FSDE + valproate». OBDE and the combination «OBDE + valproate» almost did not influence on the experimental convulsions.

Thus, the combination «FSDE + valproate» was significantly more effective than monotherapy of drugs, indicating a marked impact phytoextracts' potentiative influence on anticonvulsant effect of classic anti-epileptic drug. While OBDE hardly strengthened the rather weak anticonvulsant properties of sodium valproate in subeffective dose.

*Key words:* anticonvulsant drugs, medicinal plants, extracts, pentylenetetrazole-induced seizures, mice

---

*Надійшла: 23 червня 2017 р.*

Контактна особа: Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 5, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: shtrygol@ukr.net