ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.322:615.23:616-092.9:616.853:615.032 https://doi.org/10.24959/nphj.22.98

В. В. Цивунін[1,2], С. Ю. Штриголь[1], М. В. Міщенко[1], Д. В. Штриголь[3]

[1] Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України
[2] ТОВ «ОРГАНОСІН ЛТД», Україна
[3] Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Протисудомна дія дигоксину на базових моделях первинно генералізованих судом не залежить від шляху введення

Удосконалення профілактики та лікування епілепсії належить до актуальних завдань. З огляду на наявні дані щодо протисудомної активності серцевого глікозиду дигоксину доцільно порівняти антиконвульсантний ефект препарату за різних шляхів уведення в експерименті.

Мета – визначити вплив шляху введення на протисудомну дію серцевого глікозиду дигоксину на базових моделях первинно генералізованих судом, викликаних пентилентетразолом і максимальним електрошоком.

Матеріали та методи. Використано дві базові моделі первинно генералізованих судом, що їх викликали в мишей пентилентетразолом (80 мг/кг підшкірно) та максимальним електрошоком (сила струму – 50 мА, частота – 50 Гц, 0,2 с корнеально). Дигоксин уводили в дозі 0,8 мг/кг (близько 1/10 LD_{50}) за 30 хв до моделювання судом у шлунок та підшкірно. Реєстрували стандартні параметри тяжкості перебігу судомного синдрому та летальність.

Результати та їх обговорення. На обох моделях судом антиконсульсантний ефект дигоксину мало залежав від шляху введення. На пентелентетразоловій моделі за обох шляхів уведення летальність зменшувалась тенденційно; за внутрішньошлункового введення дигоксин статистично значуще зменшував кількість клоніко-тонічних нападів на 1 мишу, кількість тварин із найтяжчими тонічними нападами, тривалість судомного періоду; за підшкірного – достовірно збільшував латентний період судом і зменшував кількість тварин із тонічними нападами. На моделі максимального електрошоку за обох шляхів уведення дигоксин практично однаково зменшував тяжкість судом і летальність (на 55 % за внутрішньошлункового та на 67,5 % – за підшкірного введення). На обох моделях жоден показник перебігу судом за обох шляхів уведення дигоксину не мав статистично значущих відмінностей. За підшкірного введення протисудомний ефект був дещо виразніший на рівні слабкої тенденції.

Висновки. Протисудомна дія дигоксину за внутрішньошлункового та підшкірного введення в мишей із моделями пентилентетразолових судом і максимального електрошоку майже не залежить від шляху введення. На моделі електроіндукованих судом дигоксин чинить виразний, а на моделі пентилентетразолових судом – помірний антиконвульсатний ефект.

Ключові слова: *дигоксин; антиконвульсантна дія; шлях уведення; первинно генералізовані судоми; експеримент*

V. V. Tsyvunin[1, 2], S. Yu. Shtrygol'[1], M. V. Mishchenko[1], D. V. Shtrygol'[3]
[1] National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine
[2] ORGANOSYN LTD, Kyiv, Ukraine
[3] V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The anticonvulsant effect of digoxin on basic models of primary generalized seizures does not depend on the route of administration

Improving the prevention and treatment of epilepsy is one of the urgent tasks. Based on the available data on the anticonvulsant activity of the cardiac glycoside digoxin, it is advisable to compare the anticonvulsant effect of the drug by different routes of administration in the experiment.

Aim. To determine the impact of the route of administration on the anticonvulsant effect of the cardiac glycoside digoxin on basic models of primary generalized seizures induced by pentylenetetrazole and maximal electric shock.

Materials and methods. Two basic models were used: the model of primary generalized convulsions induced in mice by pentylenetetrazole (80 mg/kg subcutaneously) and maximal electric shock (current strength – 50 mA, frequency – 50 Hz, 0.2 sec corneally). Digoxin was administered in the dose of 0.8 mg/kg (about $^1/_{10}$ LD_{50}) 30 min before modeling seizures in the stomach and subcutaneously. Standard parameters of convulsive syndrome severity and mortality were recorded.

Results and discussion. In both seizure models, the anticonvulsant effect of digoxin was little dependent on the route of administration. In the pentylenetetrazole-induced model, with both routes of administration, lethality tended to decrease; when administered intragastrically, digoxin statistically significantly reduced the number of clonic-tonic seizures per 1 mouse, the number of animals with the most severe tonic seizures, and the duration of the convulsive

period; when administered subcutaneously, it significantly increased the latent period of seizures and reduced the number of animals with tonic seizures. In the model of maximal electric shock, digoxin reduced seizure severity and lethality almost equally by both routes of administration (by 55 % with the intragastric administration and by 67.5 % with the subcutaneous administration). In both models, there were no statistically significant differences in the course of seizures in both routes of the digoxin administration. With subcutaneous administration, the anticonvulsant effect was somewhat more pronounced at the level of a weak tendency.

Conclusions. The anticonvulsant effect of digoxin when administered intragastrically and subcutaneously in mice with models of pentylenetetrazole-induced seizures and maximal electric shock is practically independent of the route of administration. Digoxin has a pronounced anticonvulsant effect on the model of electrically induced seizures, and a moderate effect on the model of pentylenetetrazole seizures.

Key words: *digoxin; anticonvulsant effect; route of administration; primary generalized convulsions; experiment*

Вступ. Епілепсія – поширене захворювання, на яке страждає близько 0,5-1 % населення [1]. Стандартні протиепілептичні препарати (ПЕП) не забезпечують задовільного контролю нападів у 30 % випадків [2, 3], що значно погіршує якість життя пацієнтів і завдає додаткових економічних збитків. Це спонукає шукати нові мішені впливу на патогенез епілепсії та з'ясовувати можливості поліпшення результатів лікування за рахунок комбінації класичних антиконвульсантів із так званими непротиепілептичними препаратами – ад'ювантними засобами, представниками різних фармакологічних груп, що до того ж мають власні протисудомні властивості й посилюють ефекти ПЕП за рахунок інших механізмів.

До таких ад'ювантних засобів належать, зокрема, нестероїдні протизапальні засоби, блокатори натрієвих каналів – місцеві анестетики (зокрема лідокаїн), блокатори повільних кальцієвих каналів, β-адреноблокатори, блокатор If-каналів івабрадин, конкурентний інгібітор ксантиноксидази алопуринол, статини, селективні інгібітори фосфодіестерази-5 силденафіл і тадалафіл, протидіабетичні засоби групи блокаторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT-2) емпагліфлозин і дапагліфлозин. З-поміж ад'ювантних препаратів особливу увагу привертає серцевий глікозид дигоксин. У попередніх дослідженнях виявлено його виразний протисудомний ефект, механізм якого не притаманний відомим ПЕП. Успішний досвід орального застосування цього препарату в субкардіотонічних дозах у форматі *off label* у дітей із поліфармакорезистентною епілепсією триває понад 30 років [4-6], проте він є суто емпіричним і потребує всебічного обґрунтування. В експерименті за підшкірного (п/ш) введення підтверджено протисудомні властивості дигоксину *per se*, а також його потужний потенціювальний вплив на антиконвульсантний ефект багатьох класичних ПЕП на гострих моделях судом, викликаних у мишей пентилентетразолом (PTZ), тіосемикарбазидом, стрихніном, камфорою та максимальним електрошоком (МЕШ) [7-10].

Отже, у клінічних дослідженнях дигоксин у разі епілепсії застосовують найбільш фізіологічним шляхом – всередину, а в експериментах на моделях судом – п/ш. Цілком можливо, що фармакокінетичні особливості за різних шляхів уведення впливають на протисудомну ефективність препарату, що потребує з'ясування.

Мета роботи – визначити вплив шляху введення на протисудомну дію серцевого глікозиду дигоксину на базових моделях первинно генералізованих судом, викликаних пентилентетразолом і максимальним електрошоком.

Матеріали та методи. Досліди виконано на базі навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ) відповідно до Директиви 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 22 вересня 2010 р. щодо захисту тварин, використовуваних з науковою метою. Дизайн експерименту затверджено комісією з біоетики НФаУ (протокол № 3 від 10 вересня 2020 р.). Використано 44 білих рандомбредних мишей-самців масою 24-28 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні віварію з вільним доступом до води, за постійної вологості, за співвідношення світлого та темного періоду 12/12 год і температури +18–20 °С.

Антиконвульсантну дію дигоксину вивчали на двох базових моделях первинно генералізованих судом, спричинених PTZ і МЕШ [11]. У дослідах на кожній моделі мишей випадковим чином створювали 3 групи (n = 6-10): 1 група – контроль (неліковані судоми), 2 і 3 групи – тварини із судомами, яким вводили дигоксин відповідно в/ш і п/ш. Загалом досліджено 6 груп.

Дигоксин використано в дозі 0,8 мг/кг, що складає близько 1/10 LD_{50} [12], для якої у багатьох дослідженнях доведено протисудомну дію [4-10]. Розчин для ін'єкцій («Дигоксин», розчин для ін'єкцій, 0,25 мг/мл, ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» / ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна) вводили однократно п/ш за 30 хв до моделювання судом, подрібнені таблетки («Дигоксин-Здоров'я», таблетки, 0,25 мг, ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна) у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії – внутрішньошлунково (в/ш) крізь зонд за 30 хв до моделювання. Контрольні тварини отримували п/ш або в/ш воду очищену у відповідному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси).

Судомний агент PTZ (Sigma, США) вводили тваринам п/ш у вигляді водного розчину в дозі 80 мг/кг [11, 13]. Одразу після введення PTZ мишей вміщували в індивідуальні прозорі пластикові циліндричні бокси діаметром 15 см, заввишки 30 см і безперервно спостерігали впродовж 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 із 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 [7].

Судоми, викликані МЕШ, відтворювали пропусканням через мідні рогівкові електроди електричного струму з постійними характеристиками (сила – 50 мА, частота – 50 Гц) протягом 0,2 с. Протисудомну дію препаратів та їх комбінацій оцінювали за такими показниками: % тварин із клонічними і тонічними нападами, тяжкість нападів у балах (3 бали – клонічні судоми без латерального положення, 4 бали – клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 балів – тонічна екстензія, 6 балів – тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини), тривалість судомного періоду, період відновлення – час виходу з бічного положення (відновлення рухової активності), час настання смерті та летальність [9].

Для статистичного обробляння результатів використовували пакет програм STATISTICA 12 (StatSoft, USA). Достовірність відмінностей між групами порівняння оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) у випадках нормального розподілу, за непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) – за його відсутності. Для обчислення результатів в альтернативній формі (летальність, % мишей із клонічними та тонічними судомами) використовували кутове перетворення Фішера (φ*).

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

Результати та їх обговорення. Результати досліджень протисудомної активності дигоксину на моделі PTZ-індукованих судом наведено в табл. 1.

Шлях уведення дигоксину суттєво не вплинув на протисудомну дію. За в/ш введення спостерігали тенденційне зростання в 1,5 раза латентного періоду судом і зниження тяжкості нападів на 0,67 бала; статистично значущо ($p < 0,05$) зменшились кількість пароксизмів на 1 тварину (в 2,3 раза), кількість мишей із найтяжчими тонічними судомами (на 33 %) і тривалість судомного періоду (у 7 разів). Інтегральний показник захисної дії – летальність – тенденційно знизився на 16 %: у групі контролю загинула 1 тварина із 6, у групі дигоксину – 2 з 6. За п/ш введення латентний період достовірно збільшився майже в 5 разів ($p < 0,05$), кількість тварин із тонічними нападами зменшилась на 33 % ($p < 0,05$), а зменшення кількості судом на 1 мишу (в 2,1 раза), кількості тварин із клонічними судомами (на 17 %), тяжкості судом (на 1,5 бала), тривалості судомного періоду (в 1,1 раза), збільшення часу життя (в 1,6 раза) та зниження летальності (на 33 % – загинули 3 тварини з 6 проти 1 з 6 у контрольній групі) мали характер тенденції. Жоден показник перебігу PTZ-індукованих судом у тварин, яким уводили дигоксин в/ш та п/ш, не мав статистично значущих відмінностей. Отже, на базовій моделі хемоіндукованих (PTZ) судом дигоксин чинить практично однакову помірну антиконвульсантну дію за п/ш і в/ш уведення. Ключовим фактором захисного впливу дигоксину за обох шляхів уведення на цій моделі є статистично значуще (на 1/3, $p < 0,05$) зменшення кількості тварин із найнебезпечнішими тонічними судомами, на висоті яких зазвичай настає зупинка дихання з летальним наслідком.

Результати дослідження на моделі електроіндукованих судом наведено в табл. 2.

Статистично значущими ($p < 0,01$) були зменшення тяжкості судом (на 0,92 бала за в/ш і на 1,3 бала за п/ш уведення) та головного показника захисної

Таблиця 1

Вплив шляху введення на антиконвульсантний ефект дигоксину в мишей на моделі пентилентетразол-індукованих судом (M ± m)

Показник		Контроль, n = 6	Дигоксин в/ш, n = 6	Дигоксин п/ш, n = 6
Доза, мг/кг		–	0,8	0,8
Латентний період, хв		3,21 ± 0,54	4,73 ± 0,67	15,89 ± 8,86*
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу		3,83 ± 0,98	1,67 ± 0,17*	1,83 ± 0,60
% мишей із судомами	клонічними	100	100	83
	тонічними	100	67*	67*
Тяжкість судом, бали		5,67 ± 0,33	5,00 ± 0,63	4,17 ± 0,98
Тривалість судомного періоду, хв		11,15 ± 2,81	1,60 ± 1,25*	10,57 ± 4,82
Час життя тварин до загибелі, хв		12,39 ± 2,74	6,26 ± 1,60	19,78 ± 6,54
Летальність, %		83	67	50

Примітка. Статистично значущі відмінності щодо контролю: * – $p < 0,05$.

Таблиця 2

Вплив шляху введення на антиконвульсантний ефект дигоксину в мишей на моделі максимального електрошоку (M ± m)

Показник		Контроль, n = 10	Дигоксин в/ш, n = 8	Дигоксин п/ш, n = 8
Доза, мг/кг		–	0,8	0,8
% мишей із судомами	клонічними	100	100	100
	тонічними	100	100	87,5
Тяжкість судом, бали		5,80 ± 0,13	4,88 ± 0,30**	4,50 ± 0,33**
Тривалість судомного періоду (тонічна екстензія), с		20,80 ± 1,82	14,88 ± 3,83	13,13 ± 4,07
Час виходу з бічного положення, с		84,00 ± 7,00	63,00 ± 16,92	47,57 ± 14,35
Час життя тварин до загибелі, с		20,63 ± 2,28	24,50 ± 3,50	24,00^
Летальність, %		80	25**	12,5**

Примітка. Статистично значущі відмінності щодо контролю: ** – p < 0,01; ^ – показник єдиної тварини, що вижила.

дії – летальності (на 55 % за в/ш і на 67,5 % за п/ш уведення). Останнє свідчить про виразний протисудомний ефект дигоксину саме на моделі МЕШ. Зміни решти показників мали характер тенденції: зменшення кількості тварин із тонічними судомами на 12,5 % за п/ш уведення, зменшення тривалості тонічної екстензії (в 1,4 раза за в/ш і в 1,6 раза за п/ш уведення), скорочення часу виходу з бічного положення після судомного нападу (в 1,3 раза за в/ш і в 1,8 раза за п/ш уведення), збільшення часу життя тварин до загибелі (в 1,2 раза за обох шляхів) без достовірних відмінностей між групами в/ш та п/ш уведення.

Отже, як видно з табл. 2, на моделі МЕШ шлях уведення дигоксину майже не вплинув на його протисудомну дію, як і на моделі PTZ-індукованих судом.

Результати цього дослідження щодо раніше використовуваного в експерименті п/ш шляху введення дигоксину відповідають відомим даним. Так, на моделі PTZ-індукованих судом цей серцевий глікозид у більшості дослідів не забезпечував достовірного зменшення летальності [7], але значно посилював ефект низки класичних ПЕП. На моделі МЕШ дигоксин *per se* в попередніх дослідженнях [9] статистично значущо знижував летальність, як і в цьому повідомленні, а також виразно потенціював протисудомну дію стандартних ПЕП. Отже, саме за електроіндукованих судом дигоксин є високоефективним антиконвульсантом навіть за монотерапії. Причини його неоднакової ефективності на різних моделях судом не мають вичерпного пояснення. Така неоднаковість характерна для багатьох класичних ПЕП. Цілком можливо, що вища ефективність дигоксину на моделі МЕШ пов'язана з переважним впливом на трансмембранний рух іонів натрію. На цій моделі зазвичай найбільш ефективні ПЕП, що переважно блокують потенціал-залежні натрієві канали, як-от: карбамазепін, ламотриджин, які мало впливають на перебіг PTZ-індукованих судом [9].

Слабка тенденція щодо поліпшення окремих показників перебігу судомного синдрому на обох базових моделях у мишей, яким дигоксин уводили п/ш, проти показників за в/ш уведення, можливо, пов'язана зі швидшим всмоктуванням препарату за п/ш уведення. Це припущення проілюстровано достовірно (у 5 разів проти контролю) тривалішим латентним періодом судом за п/ш уведення на моделі PTZ-індукованих судом. Але загалом, порівнюючи обидва шляхи введення, можемо констатувати, що зазначені відмінності є мінімальними й не виходять за межі статистичної похибки. Наприклад, на моделі PTZ-індукованих судом за рахунок значної дисперсії не сягають достовірного рівня відмінності тривалості судомного періоду та часу до загибелі (за в/ш уведення відповідно в 6,6 і в 3,1 раза менше, ніж за п/ш). Скорочення судомного періоду за в/ш уведення дигоксину на цій моделі можна пояснити тенденційним зменшенням часу до загибелі тих 4 тварин, які не вижили, за дещо тривалішого латентного періоду судом.

Отже, результати експерименту обґрунтовують, що за клінічного використання дигоксину як ад'ювантного засобу для лікування фармакорезистентної епілепсії цілком доцільне є вжиття препарату всередину як найбільш фізіологічне і прийнятне для пацієнтів, без погіршення якості протисудомного ефекту.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Протисудомна дія дигоксину за внутрішньошлункового та підшкірного введення в мишей із моделями пентилентетразолових судом і максимального електрошоку майже не залежить від шляху введення. На моделі електроіндукованих судом дигоксин чинить виразний, а на моделі пентилентетразолових судом – помірний антиконвульсатний ефект. У подальших дослідженнях доцільно оцінити можливу фармакокінетичну взаємодію дигоксину за різних шляхів уведення та окремих протиепілептичних препаратів, ефект яких він потенціює.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Thijs R. D., Surges R., O'Brien T. J., Sander J. W. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019. Vol. 393, № 10172. P. 689–701. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
2. Pharmacoresistant epilepsy and nanotechnology / A. Rosillo-de la Torre et al. *Frontiers in bioscience* (Elite edition). 2014. Vol. 6. P. 329–340. DOI: https://doi.org/10.2741/709.
3. Weaver D. F., Pohlmann-Eden B. Pharmacoresistant epilepsy: Unmet needs in solving the puzzle(s). *Epilepsia*. 2013. Vol. 54. P. 80–85. DOI: 10.1111/epi.12191.
4. Маркова И. В., Михайлов И. Б., Гузева В. И. Дигоксин – активное противоэпилептическое средство. *Фармакология и токсикология.* 1991. № 5. С. 52–54.
5. Штрыголь Д. В., Штрыголь С. Ю. Противосудорожное действие дигоксина (экспериментально-клиническое исследование). *Вестник Ивановской мед. академии.* 1998. № 4. С. 22–24.
6. Штрыголь С. Ю. Штрыголь Д. В. Дигоксин как противоэпилептическое средство у детей (клинико-экспериментальное исследование). *Український медичний альманах*. 2010. Т.13, №4 (додаток). С. 164.
7. 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 Research*. 2020. Vol. 167. 106465. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106465.
8. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Havrylov I., Shtrygol' D. Low-dose digoxin enhances the anticonvulsive potential of carbamazepine and lamotrigine in chemo-induced seizures with different neurochemical mechanisms. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 6 (34). P. 58–65. DOI: https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249375.
9. Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of carbamazepine and lamotrigine against experimental seizures in mice / V. Tsyvunin et al. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 45 (3). P. 165–171. URL: http://www.tjps.pharm.chula.ac.th/ojs/index.php/tjps/article/view/346/294.
10. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Mishchenko M., Shtrygol' D. Digoxin at a sub-cardiotonic dose for the modulation of the anticonvulsive potential of valproate, levetiracetam, and topiramate in experimental primary generalized seizures. *Čes. slov. Farm.* 2022. Vol. 71. P. 76–86.
11. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / ed.by F. J. Hock. Springer International Publishing, 2016. P. 1487–1488.
12. Botelho A. F. M., Pierezan F., Soto-Blanco B., Melo M. M. A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon*. 2019. Vol. 158. P. 63–68. DOI: https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.11.429.
13. Opportunities for improving animal welfare in rodent models of epilepsy and seizures / K. Lidster et al. *Journal of neuroscience methods.* 2016. Vol. 260. P. 2–25. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.09.007.

REFERENCES

1. Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *Lancet, 393 (10172),* 689–701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
2. Rosillo-de la Torre, A., Luna-Bárcenas, G., Orozco-Suárez, S., Salgado-Ceballos, H., García, P., Lazarowski, A., Rocha, L. (2014). Pharmacoresistant epilepsy and nanotechnology. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, *6,* 329–340. doi: https://doi.org/10.2741/709.
3. Weaver, D. F., Pohlmann-Eden, B. (2013). Pharmacoresistant epilepsy: Unmet needs in solving the puzzle(s). *Epilepsia*, *54,* 80–85. doi: 10.1111/epi.12191.
4. Markova I. V., Mikhailov I. B., Huzeva V. I. (1991). *Farmakolohia i toksikolohia, 5,* 52–54.
5. Shtrygol' D. V., Shtrygol' S. Yu. (1998). *Vestnik Ivanovskoi med. akademii, 4,* 22–24.
6. Shtrygol' S. Yu., Shtrygol' D. V. (2010). *Ukrainskyi medychnyi almanakh, 13 (4 suppl.),* 164.
7. Tsyvunin, V., Shtrygol', S., Shtrygol', D. (2020). Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Research*, *167,* 106465. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106465.
8. Tsyvunin, V., Shtrygol', S., Havrylov, I., Shtrygol', D. (2021). Low-dose digoxin enhances the anticonvulsive potential of carbamazepine and lamotrigine in chemo-induced seizures with different neurochemical mechanisms. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, *6 (34),* 58–65. doi: https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249375.
9. Tsyvunin, V., Shtrygol', S., Shtrygol', D., Mishchenko, M., Kapelka, I., Taran, A. (2021). Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of carbamazepine and lamotrigine against experimental seizures in mice. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences, 45 (3),* 165–171. Available at: http://www.tjps.pharm.chula.ac.th/ojs/index.php/tjps/article/view/346/294.
10. Tsyvunin, V., Shtrygol', S., Mishchenko, M., Shtrygol', D. (2022). Digoxin at a sub-cardiotonic dose for the modulation of the anticonvulsive potential of valproate, levetiracetam, and topiramate in experimental primary generalized seizures. *Čes. slov. Farm., 71,*76–86.
11. Hock, F. J. (Ed.). (2016). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* Springer International Publishing, 1487–1488.
12. Botelho, A. F. M., Pierezan, F., Soto-Blanco, B., Melo, M. M. (2019). A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon, 158,* 63–68. doi: https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.11.429.
13. Lidster, K., Jefferys, J. G., Blümcke, I., Crunelli, V., Flecknell, P., Frenguelli, B. G., Gray, W. P. et al. (2016). Opportunities for improving animal welfare in rodent models of epilepsy and seizures. *Journal of neuroscience methods, 260*, 2–25. doi: https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.09.007.

Відомості про авторів:
Цивунін В. В., кандидат фармац. наук, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України; головний медичний радник, ТОВ «ОРГАНОСІН ЛТД». E-mail: tsyvunin-vad@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2980-5035
Штриголь С. Ю., доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7257-9048
Міщенко М. В., аспірантка кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: mischmasha@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1564-758X
Штриголь Д. В., кандидатка мед. наук, доцентка закладу вищої освіти кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна. E-mail: d_shtrygol@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7346-2677
Information about authors:
Tsyvunin V. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine; Chief Medical Advisor in ORGANOSYN LTD, Kyiv, Ukraine. E-mail: tsyvunin-vad@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2980-5035
Shtrygol' S. Yu., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7257-9048
Mishchenko M. V., postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: mischmasha@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1564-758X
Shtrygol' D. V., Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine. E-mail: d_shtrygol@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7346-2677

Надійшла до редакції 01.09.2022 р.