

УДК 619:591.145:612.398.192:636.7

ІВАНЧЕНКО Н.Ю.*, e-mail: ivanchenko.nadiia@yandex.ua,
ЯКИМЧУК О.М., канд. біол. наук, доц., e-mail: yakymchuk_om@nubip.edu.ua,
ЦВІЛІХОВСЬКИЙ М.І., д-р біол. наук, проф., e-mail: m_tsvilichovsky@ukr.net
Національний університет біоресурсів і природокористування України

МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ НА ОСНОВІ АМІНОКИСЛОТ ЗА ЕПІЛЕПСІЇ У СОБАК. КОМПЕНСАТОРНА ЗДАТНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ЯК ПРИЧИНА ОБМЕЖЕНОГО ПЕРІОДУ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

Епілепсія є найбільш поширеним хронічним неврологічним захворюванням як серед людей, так і серед тварин. Діагностика і терапія епілепсії є непростим завданням як в гуманній, так і у ветеринарній медицині. У статті наведені результати дослідження щодо ефективності амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну, гліцину і таурину при їх одночасному пероральному застосуванні собакам, хворим на епілепсію невідомого походження. Встановлені зміни молярних співвідношень вільних амінокислот у сироватці крові хворих на епілепсію собак до і після початку метаболічної терапії та теоретично обґрунтовано причину обмеженого періоду ефективності протиепілептичної дії вказаних амінокислот у собак.

***Ключові слова:** собаки, епілепсія, компенсаторна здатність, амінокислоти, електроенцефалографія.*

Вступ. Епілепсія є комплексним захворювання головного мозку, яке проявляється раптовою аномальною активністю, що обумовлює клінічну симптоматику епілептичних нападів (зазвичай тривалістю менше 2–3 хв), які характеризуються моторними, вегетативними та/чи поведінковими змінами (згідно IVETF) [1].

Поширеність епілепсії у популяції собак за різними даними становить від 0,5% до 5% [1].

Не дивлячись на значний світовий досвід у лікуванні дрібних тварин за епілепсії, розробка нових лікарських засобів і методів терапії цієї патології залишається актуальною [2].

Ефективність та безпечність переважної більшості протиепілептичних лікарських засобів є недостатньою. В третини хворих на епілепсію собак розвивається фармакорезистентність незалежно від обраного для лікування препарату [2].

Переважає більшість протиепілептичних препаратів, які використовуються для лікування собак за епілепсії (фенобарбітал, натрію та калію бромід, фелбамат та інші) є хімічно-синтезованими, чужорідними для організму сполуками, що володіють великою кількістю побічних ефектів. Найбільш поширеними з них є седація, атаксія, поліфагія, полідипсія, поліурія, підвищення активності ферментів печінки та інших органів, що беруть участь у

* Аспірант, науковий керівник – д-р біол. наук, проф., академік НААН **М.І. Цвіліховський**

метаболізмі протиепілептичних препаратів [3]. Такі дані є причиною, яка спонукає до розробки нових, безпечніших у використанні препаратів.

У сучасній гуманній медицині активно розвивається концепція метаболічної терапії, що передбачає, в тому числі, використання амінокислот з лікувальною метою [4, 5].

Мета роботи. Метою роботи було дослідити протиепілептичну ефективність метаболічної терапії на основі комплексу амінокислот за епілепсії в собак, а також встановити та проаналізувати зміни, що відбуваються в амінокислотному пулі крові цих тварин при екзогенному надходженні до їх організму наднормових доз амінокислот.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводились в умовах клініки дрібних тварин НУБіП України, клініки ветеринарної медицини «БіоСфера» (м. Київ), клініки ветеринарної медицини «Велика Ведмедиця» (м. Київ). У дослідну групу було включено 8 собак, що належали власникам, з генералізованими та вторинногенералізованими епілептичними нападами, яким на основі результатів клінічних, лабораторних (клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз сироватки крові, загальний аналіз ліквору, імуноферментний аналіз сироватки крові та ліквору щодо чуми м'ясоїдних, лептоспірозу, герпесу I-го та II-го типів, токсоплазмозу, неоспорозу, бореліозу та бруцельозу) та інструментальних досліджень та з урахуванням даних анамнезу було встановлено діагноз «епілепсія невідомого походження» (згідно класифікації IVETF; раніше «криптогенна епілепсія», «ймовірно симптоматична епілепсія») [1]. Собаки були представлені породами американський бульдог, доберман, російський чорний тер'єр, німецька вівчарка, французький бульдог (2) та метис (2) віком 1–7 років. Кількість самців склала 5 особин (4 із них фертильні), самок – 3 особини (фертильні). Тривалість інтеріктальних періодів становила 4–10 діб.

Контрольна група тварин була сформована із клінічно здорових собак метисів віком 2-3 роки.

Собаки дослідної групи утримувалися власниками в домашніх умовах, собаки контрольної групи – у віварії кафедри терапії факультету ветеринарної медицини НУБіП України.

За 10 діб до початку дослідження тварини були переведені на повнораціонний корм «Brit» компанії Brit PetFood (Чехія) який задавався згідно рекомендаціям виробника.

Електроенцефалографію проводили під седацією із застосуванням медетомідину в дозі 40 мг/кг внутрішньом'язово, за допомогою електроенцефалографічного комплексу DXNT 32v19 (програмне забезпечення DXNT32), використовуючи 8 відведень (Fp1, Fp2, C3, C4, O1, O2, T3, T4) [6]. Собакам контрольної групи електроенцефалографію проводили один раз на початку досліду з метою встановлення щільності потужності ритмів фонові електроенцефалограми клінічно здорових собак. Собакам дослідної групи електроенцефалографічне дослідження проводили двічі – на початку

дослідження до задавання амінокислот та через 1 місяць від початку метаболічної терапії.

При аналізі електроенцефалограм оцінювали щільність потужності ритмів проводячи спектральний аналіз частот фонові активності за допомогою швидкого перетворення Фур'є за такими частотними діапазонами: дельта δ (0.5–3.0 Hz), тета θ (4.0– 7.0 Hz), альфа α (8.0–13.0 Hz), бета β (14.0–40.0 Hz).

Визначення вмісту амінокислот у сироватці крові собак проводили в умовах лабораторії «Група хроматографії» Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот Т 339 виробництва Чехії.

Дослідження вмісту вільних амінокислот в сироватці крові собак контрольної групи проводили на початку досліду, через 1 та через 2 місяці після початку метаболічної терапії, собак контрольної групи – на початку досліду одноразово. Відбір крові для визначення вмісту вільних амінокислот на початку досліду проводили зранку до годівлі; під час досліду – зранку, через 8 годин після останнього задавання амінокислотного композиту. Кров у собак відбирали з латеральної підшкірної вени (*v. cephalica*) безпосередньо у центрифужну пробірку. Зразки крові залишали за кімнатної температури до повного утворення згустку після чого центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв. Отриману після центрифугування крові сироватку піддавали депротейнізації для одержання екстракту вільних амінокислот. Депротейнізацію проводили сульфосаліциловою кислотою наступним чином: 1 мл сироватки крові поміщали у центрифужну пробірку, додавали 1 мл 3%-го водного розчину сульфосаліцилової кислоти і ретельно перемішували. Білок, що випав, відокремлювали центрифугуванням при 4000 об./хв, протягом 30 хв. Отриману таким чином надосадову рідину (супернатант) наносили на іонообмінну колонку амінокислотного аналізатора та проводили визначення вмісту вільних амінокислот згідно інструкції до автоматичного аналізатора амінокислот Т 339.

Комплекс амінокислот задавали собакам перорально у вигляді капсульованої лікарської форми у таких добових дозах: L-лейцин («Mурprotein», Великобританія) – 150 мг/кг, L-ізолейцин («AJINOMOTO», Японія) – 275 мг/кг; L-валін («AJINOMOTO», Японія) – 240 мг/кг; гліцин («БИОТИКИ», Росія) – 300 мг/кг; таурин («OLIMP sport nutrition», Польща) – 240 мг/кг. Добову дозу ділили порівно на 3 прийоми та задавали кожних 8 годин після годівлі протягом 2 місяців.

Результати досліджень були оброблені статистично за допомогою програми Microsoft Office Excel, оцінюючи вірогідність показників ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$) за критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Статистичний аналіз спектральної щільності потужності ритмів фонові електроенцефалограми виявив розбіжності у розподілі силових пучків у хворих на епілепсію собак порівняно із здоровими. У собак дослідної групи спектральна щільність потужностей дельта, тета та бета ритмів була вищою порівняно із собаками

контрольної групи, в той час, як активність у альфа діапазоні була нижчою. Найбільш значні розбіжності були представлені в дельта діапазоні (табл. 1).

Таблиця 1

Спектральна щільність потужності ритмів фонові електроенцефалограми собак, $M \pm m$

Діапазони	Контрольна група, n=5	Дослідна група, n=8	
		до лікування	через 1 місяць від початку лікування
дельта (λ), %	83,49 \pm 0,2	84,97 \pm 0,5*	82,49 \pm 1,23**
тета (θ), %	8,26 \pm 0,44	8,34 \pm 0,5	9,85 \pm 0,44**
альфа (α), %	4,18 \pm 0,2	3,72 \pm 0,58	4,27 \pm 0,53
бета(β), %	2,54 \pm 0,3	2,65 \pm 0,41	2,9 \pm 0,3

Примітки:* – $p \leq 0,05$ порівняно зі значеннями контрольної групи, ** – $p \leq 0,05$ порівняно зі значеннями до лікування.

Аналіз вмісту амінокислот та їх похідних у сироватці крові клінічно здорових та хворих на епілепсію собак до початку лікування не виявив суттєвих розбіжностей між тваринами цих груп (табл. 2).

Через 1 місяць від початку метаболічної терапії у сироватці крові хворих на епілепсію собак достовірно збільшився вміст як амінокислот, що задавалися з терапевтичною метою, так і деяких інших амінокислот (серин, глутамінова кислота, аланін, гістидин, аргінін). Загалом тенденція до підвищення вмісту спостерігалася по відношенню до всіх досліджуваних нами амінокислот (табл. 2).

Через 2 місяці метаболічної терапії тенденція до підвищення рівня амінокислот та їх похідних у сироватці крові хворих на епілепсію собак зберігалася. Проте достовірним (порівняно з результатами, що були отримані нами після першого місяця лікування собак) у цьому випадку було підвищення вмісту фенілаланіну, глутамінової кислоти, метіоніну, треоніну, глутаміну, проліну, аргініну, аланіну, тирозину, гістидину та орнітину (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст вільних амінокислот у сироватці крові клінічно здорових та хворих на епілепсію собак, мкмоль/100 мл, $M \pm m$

Амінокислота	Клінічно здорові собаки, n=5	Хворі на епілепсію собаки, n=8		
		до лікування	через 1 місяць від початку лікування	через 2 місяці від початку лікування
Таурин (Tau)	23,0 ± 2,87	22,89 ± 2,75	53,07 ± 5,9*	60,95 ± 7,84**
Лейцин (Leu)	6,04 ± 0,77	6,0 ± 0,55	12,57 ± 1,77*	15,1 ± 1,47**
Ізолейцин (Ile)	4,26 ± 0,55	3,88 ± 0,44	7,41 ± 1,01*	8,09 ± 0,74**
Валін (Val)	8,52 ± 0,61	10,5 ± 1,24	20,06 ± 2,88**	24,27 ± 2,42**
Гліцин (Gly)	20,49 ± 1,73	19,41 ± 2,87	40,02 ± 4,9*	43,26 ± 4,09**
Аланін (Ala)	29,09 ± 1,83	26,77 ± 3,0	38,83 ± 3,36*	67,36 ± 7,87**♦
Серин (Ser)	11,34 ± 0,92	10,53 ± 0,99	21,45 ± 1,91*	26,27 ± 3,77**
Треонін (Thr)	10,38 ± 0,99	13,1 ± 1,7	16,11 ± 1,38	33,19 ± 3,88**♦
Аспарагінова к-та (Asp)	2,04 ± 0,13	2,03 ± 0,19	2,71 ± 0,35	3,35 ± 0,28*
Глутамінова к-та (Glu)	3,33 ± 0,34	4,03 ± 0,23	6,68 ± 0,89*	16,4 ± 1,98**♦
Глутамін (Gln)	55,97 ± 5,59	54,9 ± 7,71	65,68 ± 7,62	131,37 ± 18,13**♦
Лізин (Lys)	11,26 ± 1,56	11,64 ± 1,49	14,64 ± 1,51	20,64 ± 2,95**
Аргінін (Arg)	9,18 ± 0,93	9,84 ± 1,15	13,65 ± 1,62*	26,07 ± 1,66**♦
Цистин (Cys)	3,25 ± 0,45	3,12 ± 0,31	3,47 ± 0,31	4,42 ± 0,57
Метіонін (Met)	2,55 ± 0,28	2,89 ± 0,38	3,32 ± 0,39	7,18 ± 0,74**♦
Фенілаланін (Phe)	3,2 ± 0,34	2,84 ± 0,3	2,94 ± 0,39	7,42 ± 0,97**♦
Тирозин (Tyr)	2,65 ± 0,26	2,72 ± 0,35	3,22 ± 0,4	6,11 ± 0,7**♦
Гістидин (His)	4,49 ± 0,57	4,51 ± 0,55	6,3 ± 0,58*	11,25 ± 0,97**♦
Пролін (Pro)	6,73 ± 0,71	7,17 ± 0,97	8,98 ± 0,46	17,25 ± 1,91**♦
Орнітин (Orn)	5,85 ± 0,5	5,75 ± 0,7	6,47 ± 0,93	9,9 ± 0,5**♦

Примітки: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$ порівняно з початком лікування собак; • – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$ порівняно з початком лікування собак; ♦ – $p \leq 0,05$ порівняно з даними через 1 місяць від початку лікування собак.

На рис. 1 продемонстровано на скільки відсотків збільшився вміст досліджуваних нами амінокислот у сироватці крові хворих на епілепсію собак через один та два місяці метаболічної терапії.

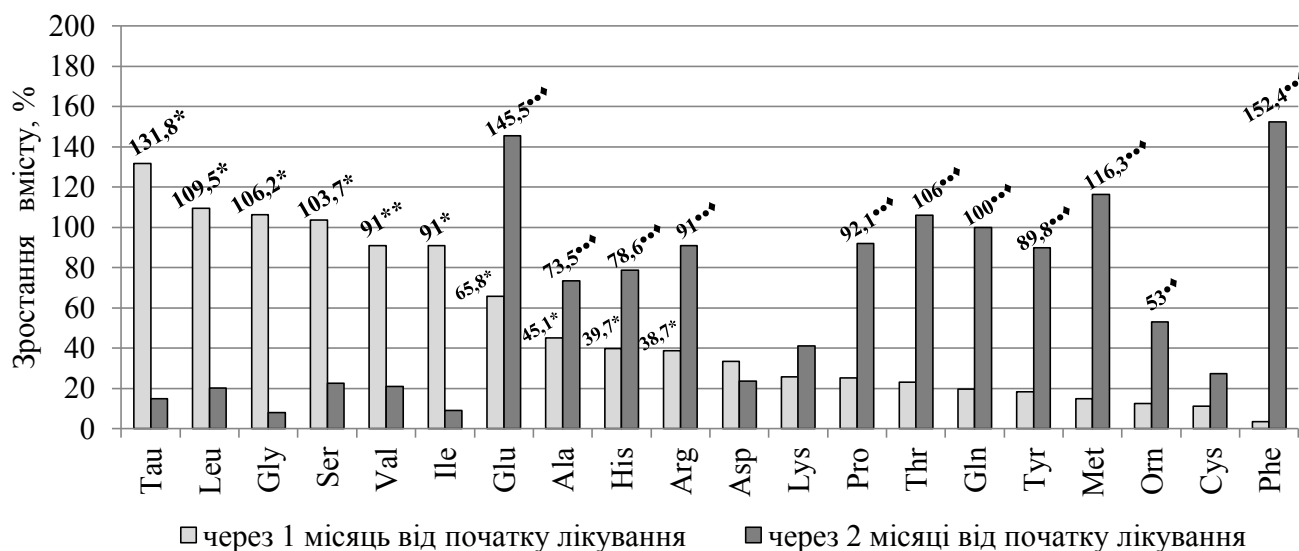


Рис.1. Динаміка відносного вмісту амінокислот та їх похідних (%) у сироватці крові собак дослідної групи через один та два місяці метаболічної терапії.

Після 1 місяця метаболічної терапії потужність дельта ритму у хворих на епілепсію собак знизилася на 3,4%, потужність тета ритму зросла на 19,9%, а альфа-ритму – на 18,42%. Потужність бета ритму зросла на 12,22% (табл. 1). Клінічно протиепілептична ефективність амінокислот проявлялася подовженням інтеріктального періоду у 3 собак (з 5–6 діб, без кластеризації до 11–13 діб, без кластеризації; з 8–10 діб, без кластеризації до 26 діб, без кластеризації; з 7–9 діб, з кластеризацією до 12–13 діб, без кластеризації). У трьох собак спостерігалось скорочення постіктального періоду (за суб'єктивною оцінкою власників). У інших двох тварин клінічно іктальна симптоматика залишилася незмінною.

Тривалість періоду ефективності метаболічної терапії, однак, була не довготривалою і склала 35–48 діб.

Відомо, що важливіше значення має не абсолютний вміст амінокислот в органах та рідинах організму, а їх співвідношення між собою [7]. Це пов'язано з конкурентними властивостями амінокислот при використанні транспортних систем організму, а також з необхідним їх співвідношенням для перебігу біохімічних реакцій.

Для отримання терапевтичного ефекту при застосуванні лейцину, ізолейцину, валіну, гліцину і таурину в якості антиконвульсантів, необхідною умовою є підвищення їх частки по відношенню до інших амінокислот з якими вони перебувають у конкурентних відносинах щодо використання транспортних систем, відповідальних за перенесення вільних амінокислот через ГЕБ та щодо участі у інших процесах обміну.

При проведенні досліджень з вивчення обміну амінокислот в організмі широко застосовується розрахунок молярних співвідношень між окремими амінокислотами чи їх групами [8]. З огляду на це нами, на основі узагальнених даних, отриманих у групі хворих на епілепсію собак на різних етапах

експериментальних досліджень, були визначені зміни у співвідношеннях амінокислот сироватки крові до початку лікування, через 1 та 2 місяці від початку лікування собак.

Особливу увагу ми приділили оцінці часток амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом – лейцину, ізолейцину та валіну, по відношенню до конкурентних їм ароматичних амінокислот, а також метіоніну і треоніну (рис. 2). Наша зацікавленість щодо масових часток саме лейцину, ізолейцину і валіну була зумовлена тим, що їх надходження до центральної нервової системи відбувається шляхом транспорту за допомогою транспортної системи L гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), за використання якої вони конкурують з ароматичними амінокислотами, метіоніном і треоніном. Натомість таурин, використовуючи для транспорту через ГЕБ транспортну систему ТАУТ, не має специфічних антагоністів (амінокислот чи будь-яких інших сполук), а гліцин надходить до ЦНС через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою білків-переносників, а також пасивно через гематоенцефалічний та гематолікворний бар'єри, крім того у перенесенні гліцину значну роль відіграє везикулярна система транспорту ГАМК [7].

Як видно з рис. 2, після першого місяця лікування собак частка амінокислот з розгалуженими бічними ланцюгами по відношенню до конкурентних їм амінокислот значно підвищилася порівняно з результатами, отриманими до початку лікування цих тварин. У той же час, результати, що були отримані нами через 2 місяці метаболічної терапії собак, демонструють добре виражену тенденцію до відновлення попередніх співвідношень.

Дисбаланс амінокислот, що виникає за підвищеного надходження однієї чи декількох амінокислот, призводить до зростання активності ферментів (особливо амінотрансфераз печінки), яке підвищує інтенсивність катаболізму та анаболізму білків. Це проявляється більш швидким насиченням амінокислотного пулу вільними амінокислотами. Саме цим обумовлено зростання вмісту всіх вільних амінокислот у сироватці крові собак, що спостерігалось в нашому дослідженні. Підвищення активності ферментів у мозку не відбувається, тобто рівень амінокислот у нервовій системі залежить від складу амінокислотного пула крові [9].

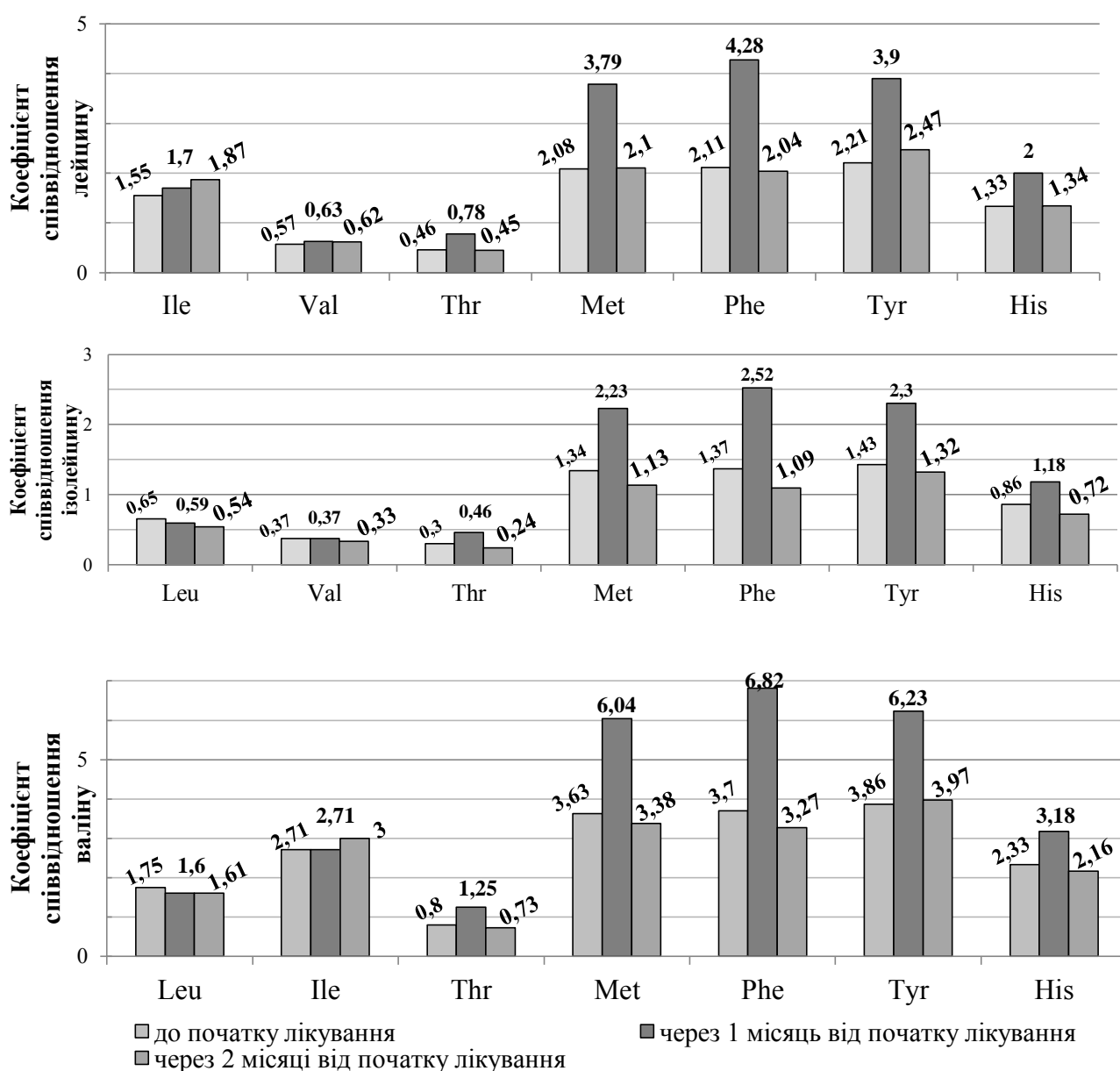


Рис. 2. Молярне відношення лейцину, ізолейцину і валіну до інших амінокислот та їх похідних у сироватці крові хворих на епілепсію собак до, через 1 та 2 місяці лікування.

Обмежений період ефективності терапії собак за епілепсії з використанням амінокислот, на нашу думку може бути обумовлений компенсаторними реакціями організму цих тварин. Це призводить до часткової стабілізації молярних співвідношень вільних амінокислот в амінокислотному пулі крові, що зумовлює, відповідно, відновлення фізіологічних співвідношень амінокислот, які надходять у нервову систему.

Переважає фонова дельта та тета активності за результатами електроенцефалографії, як у здорових, так і у хворих на епілепсію собак за умов седатії медетомідіном узгоджуються з даними інших подібних досліджень [10].

В нашому дослідженні в результаті лікування хворих на епілепсію собак комплексом амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну, гліцину і таурину спостерігалось збільшення спектральної щільності бета ритму, та зменшення дельта, тета і альфа ритмів у тварин. Нами це розглядається як свідчення ефективності застосованого лікування [11].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Комплекс амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну, гліцину і таурину при пероральному задаванні хворим на епілепсію невідомого походження собакам володіє протиепілептичною ефективністю, яка клінічно проявляється подовженням інтеріктального періоду в 2–3 рази у 37,5% хворих собак.

Короткотривалий період ефективності метаболічної терапії (35–48 діб) зумовлений компенсаторними реакціями організму собак у відповідь на понаднормове екзогенне надходження амінокислот.

На нашу думку подальші дослідження щодо протиепілептичних властивостей амінокислот у собак є перспективними і заслуговують на увагу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals [Internet source] / [M. Berendt, R.G. Farquhar, P.J. Mandigers et al.] // BMC Veterinary Research. – 2015. – Retried from http://argos.portalveterinaria.com/pdf/international_veterinary_epilepsy_task_force_consensus_report_on_epilepsy_2015.pdf.
2. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs / [C.W. Dewey, R. Guiliano, D.M. Boothe et al.]. // J Am AnimHosp Assoc. – 2004. – №40. – P. 285–291.
3. Dewey C.V. Anticonvulsant therapy in dogs and cats / C.V. Dewey. // Vet Clin North Am Small Anim Pract. – 2006. – №36. – P. 1107–1127.
4. Branched chain amino acids as adjunctive therapy to ketogenic diet in epilepsy: pilot study and hypothesis. / [A. Evangelidou, M. Spilioti, V. Doulioglou та ін.]. // J Child Neurol. – 2009. – №4. – P. 1268–1272.
5. Prevention of Epilepsy by Taurine Treatments in Mice Experimental Model / [F. Junyent, J. Utrera, R. Romero et al.]. // Journal of Neuroscience Research. – 2009. – №87. – P. 1500–1508.
6. Pellegrino F.C. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs / F.C. Pellegrino, R.E. Sica. // Clinical Neurophysiology. – 2004. – №115. – P. 477–487.
7. Ohtsuki S. New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system / Ohtsuki S. // Biological & Pharmaceutical Bulletin. – 2004. – P. 1489–1496.
8. Ishikawa T. Branched-chain amino acids to tyrosine ratio value as a potential prognostic factor for hepatocellular carcinoma / Ishikawa T. // World J Gastroenterol.. – 2012. – №18. – P. 2005–2008.
9. Gaull G.E. Biology of Brain Dysfunction. Vol.3 / G.E. Gaull. – New York: Plenum Press, 1975. – 486 p.
10. Electroencephalography Findings in Healthy and Finnish Spitz Dogs with Epilepsy: Visual and Background Quantitative Analysis / [J. Jeserevics, R. Viitmaa, S. Cizinauskas et al.]. // J Vet Intern Med. – 2007. – №21. – P. 1299–1306.
11. Electroencephalography recording analysis in monitoring of canine idiopathic epilepsy treated with phenobarbital. Pilot study / [A. Bocheńska, M. Kwiatkowska, A. Pomianowski et al.]. // Polish Journal of Veterinary Sciences. – 2014. – P. 717–719.

ПРОЯВЛЕНИЕ КОМПЕНСАТОРНОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ СОБАК ПРИ ЭКЗОГЕННОМ ПОСТУПЛЕНИИ ЧРЕЗМЕРНОГО КОЛИЧЕСТВА АМИНОКИСЛОТ / Иванченко Н.Ю., Якимчук О.Н., Цвилюховский Н.И.

Эпилепсия является наиболее распространенным хроническим неврологическим заболеванием как среди людей, так и среди животных. Диагностика и терапия эпилепсии представляется непростой задачей как в гуманной, так и в ветеринарной медицине. В статье приведены результаты исследования касательно эффективности лейцина, изолейцина, валина, глицина и таурина при их одновременном пероральном применении больным эпилепсией неизвестного происхождения собакам. Установлено изменения молярных соотношений свободных аминокислот в сыворотке крови больных эпилепсией собак до и после начала метаболической терапии, а также теоретически обосновано причину ограниченного периода эффективности противоэпилептического действия указанных аминокислот у собак.

Ключевые слова: собаки, эпилепсия, компенсаторная способность, аминокислоты, электроэнцефалография.

AMINO ACIDS BASED METABOLIC THERAPY IN EPILEPTIC DOGS. ORGANISMS' COMPENSATORY ABILITY AS THE REASON OF LIMITED CLINICAL EFFICACY / Ivanchenko N.Y., Yakymchuk O.M., Tsvilikhovskiy M.I.

Introduction. The epilepsy is the most widespread chronic neurological disorders among animals, as well as among people.

According to scientific literature such amino acids, as leucine, isoleucine, valine, glycine and taurine appears to be promising regarding antiepileptic effect.

The goal of the work. The aim of our investigation was to estimate the ability of amino acid mixture to prevent epileptic seizures in dog and to analyze changes that take place in the blood amino acid pool of this species in case of exogenous amino acid overload.

Materials and methods. Eight dogs of different breeds with which were diagnosed as such that had probably symptomatic epilepsy («unknown cause epilepsy», IVETF) were engaged in the experiment.

During 2 months of the experiment the dogs received amino acids orally in such daily doses per kilogram divided equally in order to be given every 8 h: L-leucine – 150 mg, L-isoleucine – 275 mg; L-valine – 240 mg; glycine – 300 mg; taurine – 240 mg.

The efficacy was estimated by visual detection of paroxysmal activity and quantitative electroencephalography using fast Fourier transformation to the frequency range of bands corresponding 0.5–3.0 Hz for delta, 4.0–7.0 Hz for theta, 8.0–13.0 Hz for alpha and β 14.0–40.0 Hz for beta bands.

The detection of the concentration of amino acids in serum and cerebrospinal fluid was performed by ion exchange liquid chromatography.

Results of research and discussion. Sick dogs demonstrated higher frequency ranges of delta, theta and alpha bands and lower frequency range of beta band comparing to healthy dogs. After one-month treatment the frequency ranges of delta, theta and alpha bands lowered whereas the frequency of beta band became higher. Clinically antiepileptic effect of amino acid composition was represented by the prolongation of interictal periods per 2 to 3 times.

After one month treatment the amount of BCAA in serum increased as well as the amount of other amino acids. Also the molar ratio of serum acids was changed. The concentration of such amino acids as leucine, glycine, taurine and serine in cerebrospinal fluid was increased.

After the second month of treatment the tendency to serum amino acid ratio stabilization was noticed.

The period of efficacy was short (approximately 35-48 days). To our opinion it is due to compensatory mechanisms of protein metabolism that were represented by partial amino acid molar ratio stabilization.

Conclusions and prospects for further research. *The complex of L-leucine, L-isoleucine, L-valine, glycine and taurine possesses the anticonvulsant activity in 37,5% of cases when being given orally to dogs with probably symptomatic epilepsy. The brief period of efficacy of such metabolic therapy is due to compensatory processes which take place in dogs' organisms. Further investigations regarding amino acids' anticonvulsant properties in dogs seem to be perspective and should be carried out.*

Keywords: *dogs, epilepsy, compensatory ability, amino acids, electroencephalography.*

REFERENCES

1. Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J., et al. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, Vol. 11, 1. Retrieved from <http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-015-0461-2>.
2. Dewey, C.W., Guiliano, R., Boothe, D.M. et al. (2004). Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 40, 285-291.
3. Dewey, C.W. (2006). Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 36(5), 1107-1127.
4. Evangelidou, A., Spilioti, M., Doulioglou, et al. (2009). Branched chain amino acids as adjunctive therapy to ketogenic diet in epilepsy: pilot study and hypothesis. *Journal of Child Neurology*, 24, 1268-72.
5. Junyent, F., Utrera, J., Romero, R., Pallàs, M., Camins, A., Duque, D., & Auladell, C. (2009). Prevention of epilepsy by taurine treatments in mice experimental model. *J Neurosci Res*, 87(6), 1500-1508.
6. Pellegrino, F.C. & Sica, R.E. (2004). Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clinical Neurophysiology*, 477-487.
7. Ohtsuki, S. (2004). New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. *Biol Pharm Bull*, 27, 1489-1496.
8. Ishikawa, T. (2012). Branched-chain amino acids to tyrosine ratio value as a potential prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 18(17), 2005-2008.
9. Gaull, G.E. (Eds.). (1975). *Biology of Brain Dysfunction*. (Vol. 3). New York: Plenum Press.
10. Jeserevics, J., Viitmaa, R., Cizinauskas, S., et al. (2007). Electroencephalography findings in healthy and Finnish Spitz dogs with epilepsy: visual and background quantitative analysis. *J Vet Intern Med*, 21, 1299-1306.
11. Bocheńska, A., Kwiatkowska, M., Pomianowski, A., et al. (2014). Electroencephalography recording analysis in monitoring of canine idiopathic epilepsy treated with phenobarbital. Pilot study. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 17(4), 717-719.