

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ
І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

ІВАНЧЕНКО НАДІЯ ЮРІЇВНА

УДК 619:591.145:612.398

**ЕПІЛЕПСІЯ СОБАК
(ЕТІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ТЕРАПІЯ)**

16.00.01 «Діагностика і терапія тварин»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата ветеринарних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Національному університеті біоресурсів і природокористування України Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник доктор біологічних наук,
професор, академік НААН
Цвіліховський Микола Іванович,
Національний університет біоресурсів
і природокористування України,
декан факультету ветеринарної медицини

Офіційні опоненти: доктор ветеринарних наук
Морозенко Дмитро Володимирович,
Національний фармацевтичний університет,
доцент кафедри мікробіології, вірусології
та імунології

кандидат ветеринарних наук, доцент
Максимович Ігор Андрійович,
Львівський національний університет
ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького,
доцент кафедри внутрішніх хвороб тварин
та клінічної діагностики

Захист відбудеться «14» березня 2019 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.004.03 в Національному університеті біоресурсів і природокористування України за адресою: 03041, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 15, навчальний корпус № 3, кімната 301

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Національного університету біоресурсів і природокористування України за адресою: 03041, м. Київ, вул. Героїв Оборони, 13, навчальний корпус № 4, кімната 41а

Автореферат розіслано «13» лютого 2019 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Н. Г. Грушанська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Епілепсія є найбільш поширеним хронічним неврологічним захворюванням людей і тварин. Так, наприклад, у собак поширеність епілепсії становить 0,5–5 % (Ekenstedt K. J., Oberbauer A. M., 2013; Kearsley-Fleet L. et al., 2013; Schwartz M. et al., 2013; Heske L. et al. 2014).

Ефективність і безпечність переважної більшості протиепілептичних лікарських засобів є недостатньою. В третини хворих на епілепсію собак розвивається фармакорезистентність незалежно від обраного для лікування препарату. Більш ніж у 50 % собак не вдається ефективно контролювати епілептичні напади. Переважна більшість протиепілептичних препаратів, що використовуються для лікування собак за епілепсії, 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 метаболізмі протиепілептичних препаратів (Berendt M. et al., 2015). Такі дані є причиною, яка спонукає до розроблення нових, безпечніших у використанні препаратів. Нині перспективними для використання з протиепілептичною метою вважаються амінокислоти з розгалуженими боковими ланцюгами (лейцин, ізолейцин, валін), а також гліцин і таурин (Oja S. S., Saransaari P., 2013).

Нині в літературі відсутні (принаймні не були опубліковані результати) дослідження, що стосувалися б протиепілептичної дії амінокислот у собак. Єдиною публікацією щодо дії амінокислот на центральну нервову систему собак є дослідження впливу лейцину, ізолейцину і валіну на їх когнітивні функції (Fretwell L. K. et al., 2006). Відсутні також публікації щодо довготривалого впливу високих доз амінокислот на амінокислотний склад сироватки крові та ліквору собак, а також немає впорядкованих даних щодо ролі збудників інфекційних та інвазійних хвороб собак в розвитку епілепсії. Таким чином, можна вважати актуальним напрям дослідження щодо діагностики і лікування епілепсії в собак з урахуванням різних етіологічних факторів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано у рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри терапії і клінічної діагностики Національного університету біоресурсів і природокористування України за темою «Діагностика патологій центральної нервової системи у дрібних домашніх тварин та розробка методів їх корекції» (номер державної реєстрації 0115U003949, 2015–2020 рр.).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження – дослідити етіологію та здійснити діагностику епілепсії невідомого походження і визначити протиепілептичну ефективність симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот за цієї патології в собак.

Для досягнення мети було поставлено наступні завдання:

– встановити роль збудників інфекційних та інвазійних захворювань, а саме чуми м'ясоїдних, лептоспірозу, герпесу I, II типу, токсоплазмозу, неоспорозу, бореліозу та бруцельозу, в розвитку епілепсії невідомого походження в собак;

– визначити протиепілептичну ефективність комплексу амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну, гліцину та похідного цистеїну таурину за епілепсії в собак;

– дослідити зміни в амінокислотних пулах крові та ліквору за впливу комплексу амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну, гліцину і таурину за епілепсії невідомого походження в собак;

– розробити електрод для проведення неінвазивної електроенцефалографії в собак.

Об'єкт дослідження – епілепсія в собак.

Предмет дослідження – етіологія, діагностика та терапевтична ефективність симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот за епілепсії в собак.

Методи дослідження: загальне клінічне дослідження, дослідження неврологічного статусу, клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз сироватки крові (загальний білок, альбуміни, білірубін загальний, прямий та непрямий, холестерол, тригліцероли, ліпопротеїди низької щільності, дуже низької щільності та високої щільності, глюкоза, сечовина, креатинін, лужна фосфатаза, аланін- та аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза, γ -глутамілтрансфераза, α -амілаза, Натрій, Калій, Кальцій загальний, Фосфор неорганічний, Хлор, Магній), загальний аналіз ліквору, імуноферментний аналіз сироватки крові та ліквору (чума м'ясоїдних, лептоспіроз, герпес I та II типів, токсоплазмоз, неоспороз, бореліоз та бруцельоз), визначення вмісту вільних амінокислот у сироватці крові та лікворі, інструментальні (магнітно-резонансна томографія, електроенцефалографія, ехокардіографія, електрокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено опосередкований вплив (через імунну ланку або безпосередньо шляхом пошкодження гематоенцефалічного бар'єра) збудників інфекційних та інвазійних захворювань на розвиток епілепсії невідомого походження в собак, що мають схильність до цього захворювання внаслідок невиявлених генетичних (вроджених) відхилень або неочевидних структурних ушкоджень.

Вперше доведено ефективність симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот спонтанно хворих на епілепсію собак. Встановлено протиепілептичну ефективність комплексного застосування лейцину, гліцину і таурину собакам, хворим на епілепсію невідомого походження на рівні 37,5 %, що проявлялася подовженням інтеріктального періоду в 2–3 рази. Теоретично обґрунтовано причину обмеженого періоду ефективності протиепілептичної дії вказаних амінокислот і таурину в собак. Встановлено безпечність довготривалого додаткового екзогенного надходження в організм собак лейцину, ізолейцину, валіну, гліцину і таурину.

Розроблено скальповий електрод для проведення електроенцефалографії в собак, наукову новизну якого підтверджено патентом України на корисну модель «Активний скальповий електрод для електроенцефалографії собак».

Практичне значення одержаних результатів. Результати досліджень використовуються в практичній діяльності мережі клінік ветеринарної медицини «Велика ведмедиця» під час лікування хворих на епілепсію собак.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес кафедри терапії і клінічної діагностики Національного університету біоресурсів і природокористування України; кафедри внутрішніх хвороб тварин та фізіології Житомирського національного агроекологічного університету; кафедри внутрішніх хвороб тварин Харківської державної зооветеринарної академії; кафедри терапії, фармакології, клінічної діагностики та хімії Сумського національного аграрного університету; кафедри клінічної діагностики та внутрішніх хвороб тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету; кафедри внутрішніх хвороб тварин та клінічної діагностики Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проведено збір анамнезу щодо хворих собак, загальний клінічний огляд, визначення неврологічного статусу, відбір крові та спинномозкової рідини для проведення досліджень, загальний клінічний аналіз сечі, імуноферментний аналіз сироватки крові та ліквору, електроенцефалографію, статистичну обробку отриманих результатів, проаналізовано та теоретично обґрунтовано результати досліджень, підготовлено та опубліковано наукові праці, написано дисертацію та надано рекомендації виробництву.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації доповідалися на конференціях професорсько-викладацького складу, наукових співробітників та аспірантів Національного університету біоресурсів і природокористування України (м. Київ, 2013–2018 рр.); ІХ Міжнародній науково-практичній конференції «Інноваційне забезпечення діагностики, лікування та профілактики неінфекційної патології тварин» (м. Біла Церква, 2014 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких 3 статті у наукових фахових виданнях України, 4 статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, стаття у науковому виданні іншої держави, патент України на корисну модель, 4 тези наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотацій, вступу, 4 розділів, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел та додатків. Текст дисертації викладено на 194 сторінках комп'ютерного тексту. Матеріали дисертації проілюстровано 10 рисунками і 21 таблицею. Список використаних джерел містить 561 джерело, з яких 524 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи. Роботу виконано впродовж 2013–2018 рр. на кафедрі терапії і клінічної діагностики Національного університету біоресурсів і природокористування

України. Окремі дослідження проведено в умовах мережі клінік ветеринарної медицини «Велика Ведмедиця» (м. Київ), клініки ветеринарної медицини «БіоСфера» (м. Київ), КП «Київська міська лікарня ветеринарної медицини».

Дослідження проведено на домашніх собаках (*Canis domestica*), які надходили для обстеження і лікування в клініки ветеринарної медицини. Для встановлення референтних значень вмісту вільних амінокислот і таурину в амінокислотному пулі крові та лікворі було додатково сформовано групу з 5 клінічно здорових собак.

У дослідну групу було включено 8 собак з генералізованими та вторинно-генералізованими 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 та II типів, токсоплазмозу, неоспорозу, бореліозу і бруцельозу) та інструментальних досліджень та з урахуванням даних анамнезу було встановлено діагноз «епілепсія невідомого походження» (згідно класифікації IVETF). Собаки були представлені породами американський бульдог, доберман, російський чорний тер'єр, німецька вівчарка, французький бульдог (2) та метис (2) віком 1–7 років. Тривалість інтеріктальних періодів становила 4–10 діб.

Експериментальні дослідження проведено з використанням методу періодів у п'ять етапів.

На **першому етапі** проведено діагностичні дослідження собак з анамнезом судомних нападів, формування групи клінічно здорових собак та переведення тварин на збалансований корм «Brit» компанії Brit PetFood (Чеська Республіка), що задавався згідно з рекомендаціями виробника відповідно до маси тіла тварини.

З метою діагностики на цьому етапі визначали клінічний стан хворих тварин, проводили гематологічні дослідження, біохімічні дослідження сироватки крові, загальне дослідження сечі, ультразвукову діагностику органів черевної порожнини, електрокардіографію, ехокардіографію, магнітно-резонансне дослідження та імуноферментні дослідження сироватки крові з метою ідентифікації антитіл до інфекційних та інвазійних захворювань.

На **другому етапі** досліджень формували первинну дослідну групу, проводили подальші діагностичні дослідження, визначали вміст вільних амінокислот і таурину в лікворі та встановлювали остаточні діагнози. На цьому етапі діагностичні дослідження включали електроенцефалографію, дослідження ліквору, імуноферментні дослідження ліквору з метою ідентифікації антитіл до інфекційних та інвазійних захворювань.

Третій етап досліджень було присвячено затвердженню остаточного складу дослідної групи та визначення вмісту вільних амінокислот і таурину в сироватці крові. У дослідну групу ввійшли 8 собак, яким було встановлено діагноз «епілепсія невідомого походження». 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 не стерилізовані), самок – 3 особини (не стерилізовані). Тривалість інтеріктальних періодів становила 4–10 діб.

На **четвертому етапі** виконання роботи проводили патогенетичне лікування хворих собак із застосуванням таких амінокислот, як лейцин, валін, ізолейцин, гліцин і похідного амінокислоти цистину таурину та фіксували зміни в організмі хворих тварин. Через місяць лікування собак проводили повторні гематологічні дослідження, біохімічні дослідження сироватки крові, електроенцефалографію та визначення вмісту вільних амінокислот і таурину в сироватці крові та лікворі. Через 2 місяці терапії ще раз проводили гематологічні дослідження, біохімічні дослідження сироватки крові та визначення вмісту вільних амінокислот і таурину в сироватці крові.

Комплекс амінокислот задавали собакам перорально в 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», Російська Федерація) – 300 мг/кг; таурин («OLIMP sport nutrition», Республіка Польща) – 240 мг/кг. Добову дозу ділили порівно на 3 прийоми та задавали кожних 8 год після годівлі протягом 2 місяців.

П'ятий етап досліджень було присвячено узагальненню та аналізу результатів, оцінці ефективності застосованих амінокислот і таурину та формуванню висновків.

Кров у собак відбирали з латеральної підшкірної вени передпліччя (*v. cephalica*). Гематологічні дослідження проводили за допомогою гематологічного аналізатора АВХ Miscros 60 (АВХ Horiba, Франція). Оцінку морфологічного складу лейкоцитів здійснювали в мазках, зафарбованих за методом Романовського-Гімза.

Біохімічні дослідження сироватки крові проводили на біохімічному аналізаторі Biochem SA (High Technology Inc., США). У сироватці крові визначали вміст загального білка, альбумінів, загального, прямого та непрямого білірубіну, глюкози, креатиніну, Кальцію загального, Фосфору неорганічного, Магнію, Натрію та Калію, визначали активність лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтрансферази, α -амілази.

Сечу досліджували за допомогою тест-смужок для експрес-аналізу сечі в тварин Medi-Test Combi 10 VET та урометра, дослідження осаду сечі проводили за допомогою світлової мікроскопії.

Імуноферментні дослідження сироватки крові і ліквору проводили за допомогою тест-систем виробництва ООО «ХЕМА» (Російська Федерація), MEGACOR Diagnostik GmbH (Австрійська Республіка), Mikrogen Diagnostik GmbH (Федеративна Республіка Німеччина), «Biotech» (Литовська Республіка), наявність антитіл до збудників лептоспірозу визначали в реакції мікроаглотинації.

Неінвазивну електроенцефалографію собак проводили за допомогою електроенцефалографічного комплексу DX NT 32v19 з використанням восьми розроблених активних скальпових електродів, за схемою 10–20 (лобні – Fp1 та

Fr2, центральні – С3 та С4, потиличні – О1 та О2, скроневі – Т3 та Т4), адаптованою для застосування собакам. Отримані дані обробляли за допомогою програм DXNT32. Аналіз електроенцефалограм проводили за допомогою візуального (клінічного) методу та статистичного методу.

Для оцінки спектральної щільності потужності ритмів електроенцефалограми проводили спектральний аналіз частот за допомогою швидкого перетворення Фур'є за такими частотними діапазонами: дельта δ (0,5–4,0 Hz), тета θ (4,5– 8,0 Hz), альфа α (8,5–12,0 Hz), β (12,5–30,0 Hz).

Відбір спинномозкової рідини в собак проводили під загальною анестезією, ліквор відбирали з мозочково-мозкової цистерни. Проводили органолептичну оцінку спинномозкової рідини (колір, прозорість), визначали вміст у ній загального білка, глюкози, іонів Хлору та цитоз в 1 мкл за загальноприйнятою методикою. Під час дослідження біохімічних показників ліквору використовували набори реактивів «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро).

Визначення вмісту амінокислот у сироватці крові та лікворі проводили методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот Т 339 (Чеська Республіка).

Відбір крові в тварин на початку досліду проводили зранку до годівлі: під час досліду – зранку, через 8 год після останнього задавання амінокислотного композиту. Кров у собак відбирали з латеральної підшкірної вени передпліччя безпосередньо в центрифужну пробірку.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми Microsoft Office Excel 2013, оцінюючи достовірність показників ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$) за критеріями Стьюдента та Мана-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Клінічні, морфологічні та біохімічні показники хворих собак. Початкова група хворих собак нараховувала 13 особин віком від 11 місяців до 7 років з генералізованими та вторинно генералізованими епілептичними нападами.

За даними анамнезу та результатами діагностичних процедур 5 хворих собак із 13 не ввійшли в дослідну групу, оскільки їм були встановлені остаточні діагнози, зокрема структурна епілепсія, що обумовлена новоутворенням в головному мозку, менінгоенцефалітом внаслідок зигомікозу (гриб роду *Rhizopus*) та гідроцефалією, а також генетична епілепсія в породній лінії (хаскі).

Дослідну групу склали 8 хворих собак, яким у результаті проведення діагностичних процедур було встановлено діагноз «епілепсія невідомого походження».

Під час загального клінічного дослідження хворих собак до лікування відхилень від норми виявлено не було. Показники температури тіла собак знаходилися в межах 37,5–38,7 °С, частота скорочень серця – 92–130 уд./хв, частота дихальних рухів 18–25 дих./хв.

Під час оцінки неврологічного статусу хворих на епілепсію собак відхилень від норми також не було виявлено: всі рефлекси в тварин збережені, посилення/послаблення рефлексів не спостерігалось.

У крові хворих тварин відсоток паличкоядерних нейтрофілів становив $9,13 \pm 1,05$ та $10,13 \pm 1,27$ відповідно, до початку та через 2 місяці лікування (табл. 1), що більш, ніж у 3 рази ($p \leq 0,05$) перевищує верхню межу референтних значень та показник вмісту паличкоядерних нейтрофілів у крові здорових собак.

Таблиця 1

Гематологічні показники здорових і хворих на епілепсію собак до та після лікування, $M \pm m$

Показник	Клінічно здорові собаки, n=5	Хворі на епілепсію собаки, n=8		
		до лікування	через 2 місяці після лікування	
Гемоглобін, г/л	176,4±8,5	173,25±16,9	177,13±11,03	
Еритроцити, Т/л	6,73±0,52	6,74±0,9	7,02±0,57	
Гематокрит, %	50,18±2,87	47,79±4,85	47,44±4,77	
Лейкоцити, Г/л	9,54±0,67	13,26±1,88	11,7±1,5	
ШОЕ, мм/год	1	1	1	
Тромбоцити, Г/л	254,8±11,34	175,5±20,32*	165,75±14,13*	
Лейкограма, %	Б	0	0	
	Нейтрофіли	Е	4,0±0,63	3,43±0,73
		Ю	0	0
		П	2,6±0,49	9,13±1,05**
		С	67,0±1,41	54,13±3,06**
		Л	20,4±1,85	28,88±3,02*
	М	5,6±0,49	4,0±0,71	

Примітка. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ порівняно з показниками собак до лікування

Кількість тромбоцитів у крові хворих на епілепсію собак становила $175,5 \pm 20,32$, що на 31,1 % достовірно менше ($p \leq 0,05$), порівняно із клінічно здоровими тваринами.

Відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів у крові хворих на епілепсію собак становив $54,13 \pm 3,06$, що в 1,19 рази достовірно нижче ($p \leq 0,01$) порівняно з клінічно здоровими собаками ($67,0 \pm 1,41$ %). Вміст лімфоцитів у крові хворих собак також був достовірно вищим ($p \leq 0,05$) і становив $28,88 \pm 3,02$ %, тоді як у клінічно здорових собак – $20,4 \pm 1,85$ %.

Таким чином, аналіз лейкограми клінічно здорових та хворих на епілепсію собак дозволяє зробити висновок про виражений зсув ядра вліво у крові хворих на епілепсію тварин.

За даними біохімічного дослідження сироватки крові клінічно здорових та хворих собак до та через 2 місяці після лікування не було отримано статистично значимих результатів.

Серопозитивність собак. Жодна з 13 хворих на епілепсію собак не мала характерних для вірусних чи паразитарних захворювань симптомів. Антитіла до вірусу чуми м'ясоїдних були виявлені в сироватці крові семи хворих на

епілепсію собак, до збудника неоспорозу – також у семи, до лептоспир – у п'яти, до вірусу герпесу – в чотирьох, до збудника токсоплазмозу – в трьох, до збудника бореліозу – в трьох. У лікворі жодної з хворих тварин не було виявлено специфічних до вказаних збудників антитіл.

Водночас, становлено, що 62,5 % собак хворих на епілепсію нез'ясованої етіології виявилися серопозитивними до більш, ніж одного збудника вказаних вище захворювань, в той час, як собаки, яким було встановлено остаточний діагноз, були серопозитивними не більш, ніж до одного збудника або серонегативними.

Вміст вільних амінокислот у сироватці крові та лікворі собак. Вміст амінокислот і таурину в сироватці крові клінічно здорових та хворих на епілепсію собак до початку лікування не виявив суттєвих розбіжностей (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♦

Примітка. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ порівняно з початком лікування собак; ♦ $p \leq 0,05$ порівняно з даними через місяць від початку лікування собак

Через місяць від початку терапії спостерігалася тенденція до підвищення вмісту всіх досліджуваних амінокислот і таурину в сироватці крові хворих на епілепсію собак.

Так, вміст таурину в крові хворих на епілепсію собак достовірно ($p \leq 0,05$) підвищився майже в 2,5 рази і становив $53,07 \pm 5,9$ мкмоль/100 мл порівняно з $22,89 \pm 2,75$ мкмоль/100 мл до початку лікування тварин. Вміст гліцину в крові хворих собак через місяць лікування становив $40,02 \pm 4,9$ мкмоль/100 мл, що більш ніж у 2 рази ($p \leq 0,05$) вище за цей показник, отриманий до початку лікування тварин ($19,41 \pm 2,87$ мкмоль/100 мл). Рівень лейцину в сироватці крові хворих на епілепсію собак зріс більш, ніж у 2 рази з $6,0 \pm 0,55$ до $12,57 \pm 1,77$ мкмоль/100 мл ($p \leq 0,05$), вміст ізолейцину ($p \leq 0,05$), серину ($p \leq 0,05$) і валіну ($p \leq 0,01$) зріс майже в 2 рази – з $3,88 \pm 0,44$ до $7,41 \pm 1,01$ мкмоль/100 мл для ізолейцину, з $10,53 \pm 0,99$ до $21,45 \pm 1,91$ мкмоль/100 мл для серину та з $10,5 \pm 1,24$ до $20,06 \pm 2,88$ мкмоль/100 мл для валіну. Достовірне підвищення показників ($p \leq 0,05$) спостерігалось у випадку глутамінової кислоти, аланіну, гістидину, аргініну.

Через 2 місяці терапії тенденція до підвищення рівня амінокислот та їх похідних у сироватці крові хворих на епілепсію собак зберігалася. Достовірне ($p \leq 0,05$) підвищення вмісту амінокислот у сироватці крові собак порівняно з результатами, отриманими після першого місяця терапії, встановлено для фенілаланіну в 2,52 рази, глутамінової кислоти – в 2,46, метіоніну – в 2,16, треоніну – в 2,06, глутаміну – в 2, проліну в – 1,92, аргініну – в 1,91, тирозину – в 1,9, гістидину – в 1,79, аланіну – в 1,73 та орнітину – в 1,53 рази.

На рис. 1 показано динаміку змін щодо відносного вмісту амінокислот та їх похідних у сироватці крові хворих на епілепсію собак через один та два місяці симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот.

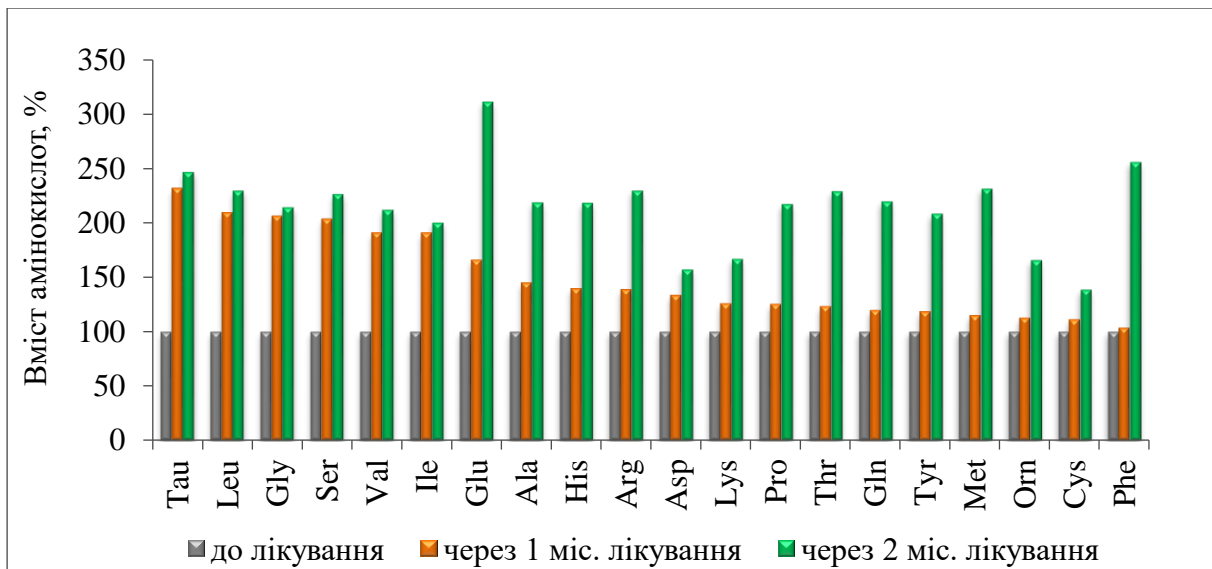


Рис. 1. Динаміка відносного вмісту амінокислот та їх похідних (%) в сироватці крові собак дослідної групи через один та два місяці симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот

Коливання вмісту вільних амінокислот і таурину супроводжувалося змінами молярних співвідношень цих речовин після місяця терапії та тенденцією до відновлення попередніх співвідношень згідно результатів вмісту амінокислот і таурину після 2 місяців терапії (рис. 2–6).

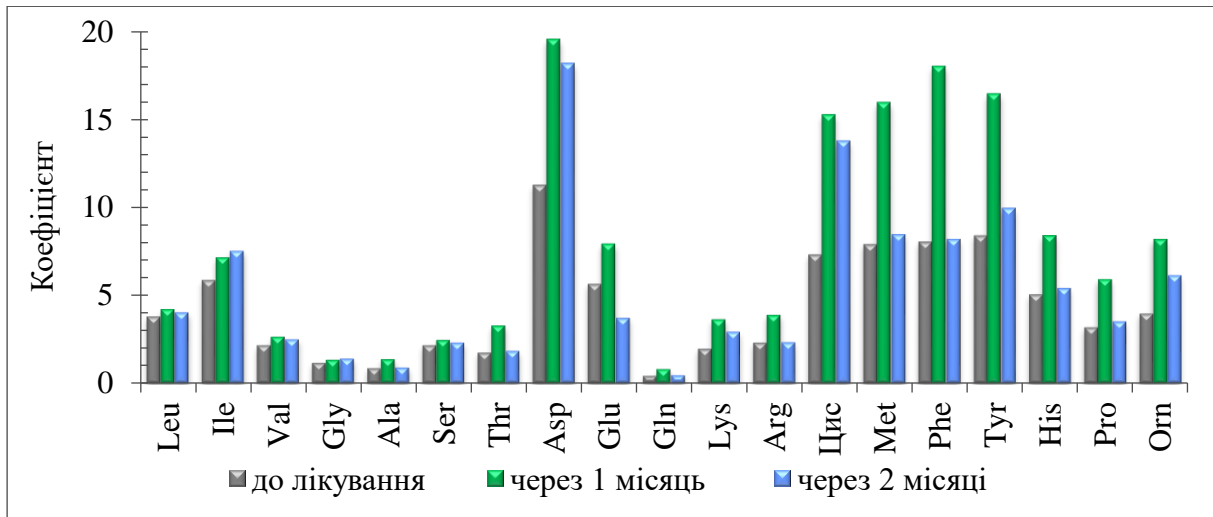


Рис. 2. Молярне відношення таурину до амінокислот в сироватці крові хворих на епілепсію собак до, через 1 та 2 місяці лікування

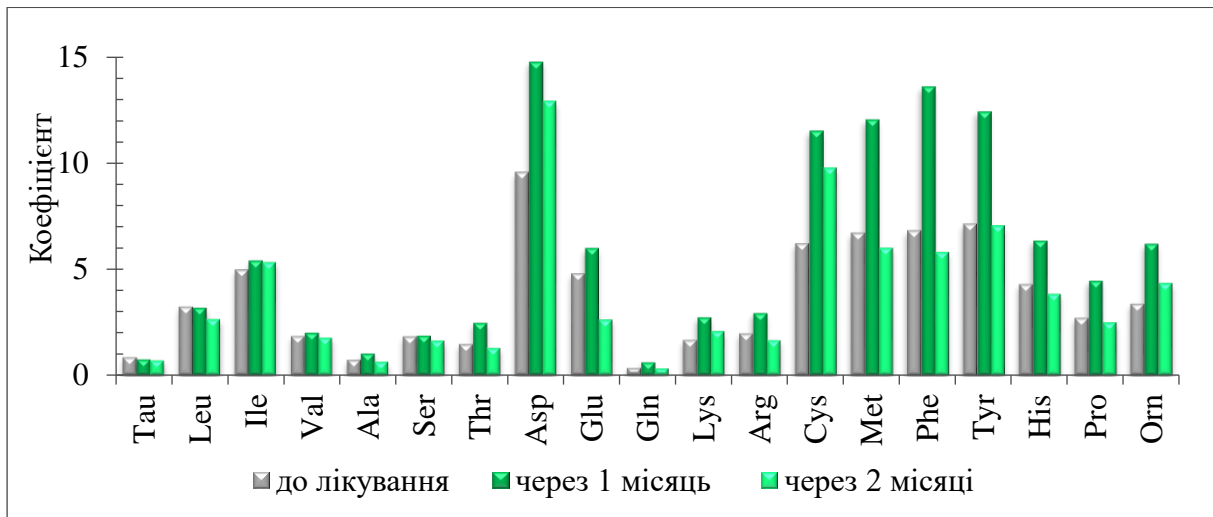


Рис. 3. Молярне відношення гліцину до інших амінокислот і таурину в сироватці крові хворих на епілепсію собак до, через 1 та 2 місяці лікування

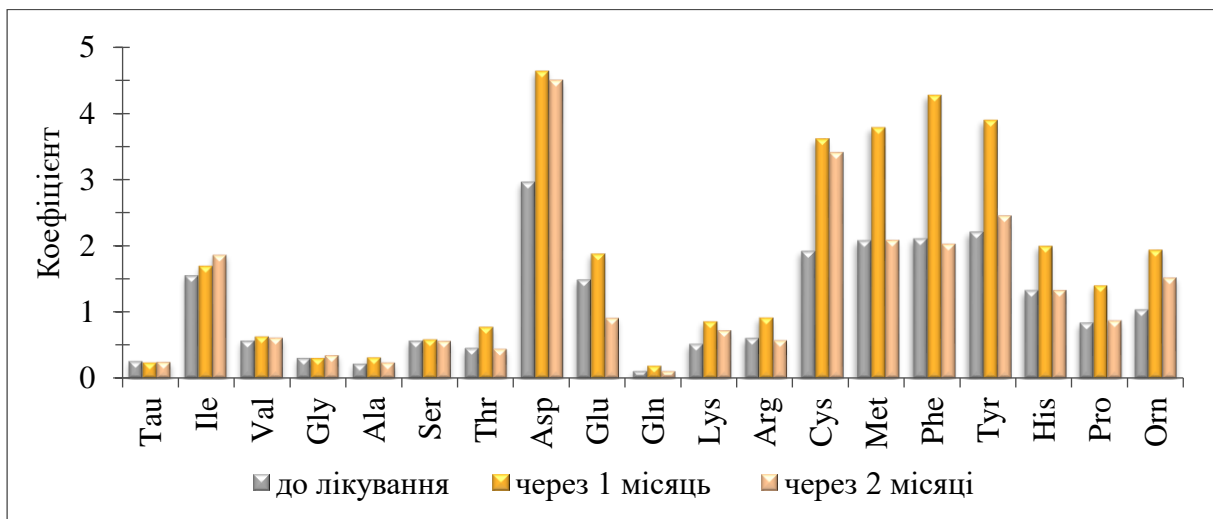


Рис. 4. Молярне відношення лейцину до інших амінокислот і таурину в сироватці крові хворих на епілепсію собак до, через 1 та 2 місяці лікування

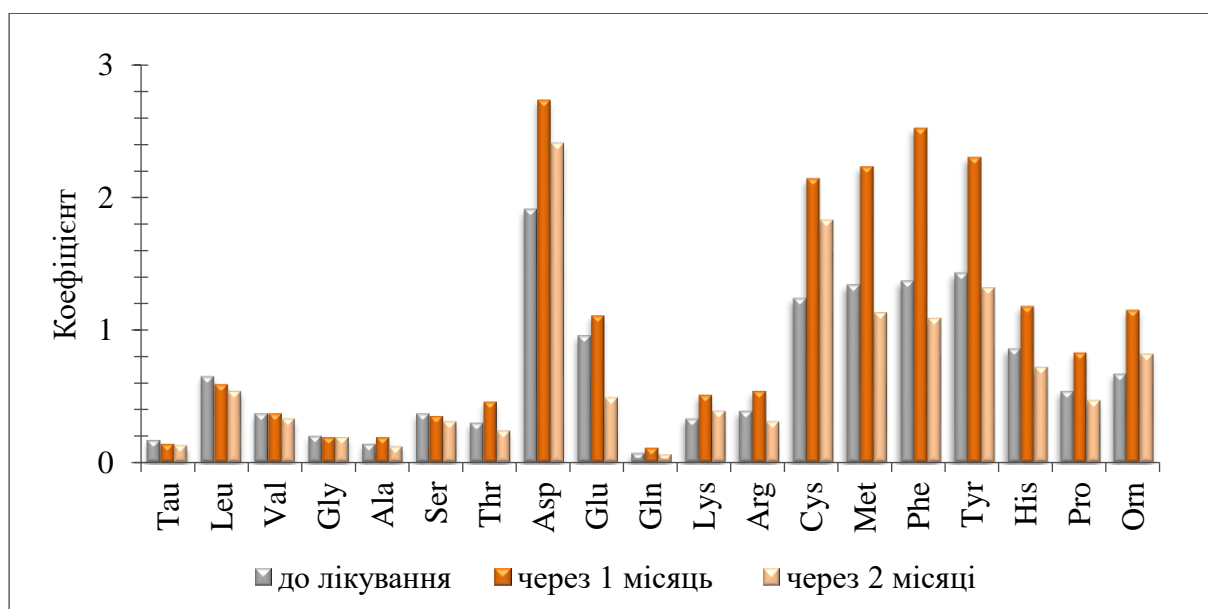


Рис. 5. Молярне відношення ізолейцину до інших амінокислот і таурину в сироватці крові хворих на епілепсію собак до, через 1 та 2 місяці лікування

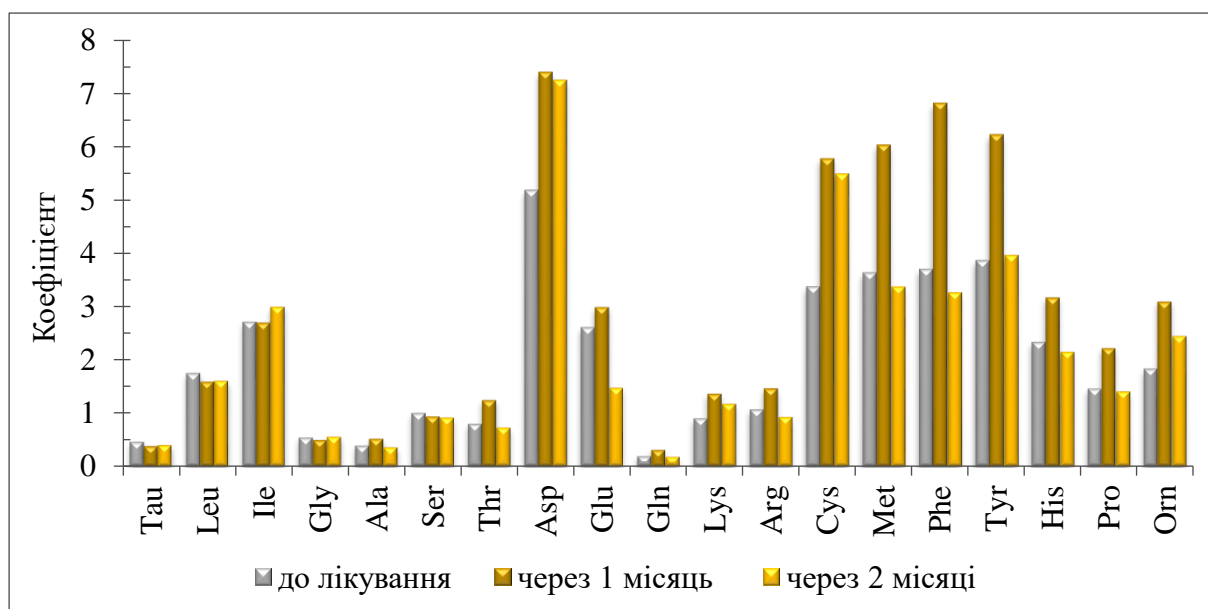


Рис. 6. Молярне відношення валіну до інших амінокислот і таурину в сироватці крові хворих на епілепсію собак до, через 1 та 2 місяці лікування

Вміст вільних амінокислот та їх похідних у лікворі собак контрольної групи та собак хворих на епілепсію на початку дослідження не мав достовірних відмінностей (табл. 3).

Через 1 місяць терапії вміст таурину та гліцину в лікворі хворих на епілепсію собак достовірно ($p \leq 0,05$) підвищився більш, ніж у 3 рази, лейцину – більш, ніж у 1,5 рази, а серину – на 49 %.

В той же час, вміст фенілаланіну в лікворі хворих на епілепсію собак достовірно зменшився майже в 2 рази ($p \leq 0,05$), а рівень аланіну – на 42 % ($p \leq 0,05$) (рис. 7).

Вміст вільних амінокислот у лікворі собак, мкмоль/100 мл, $M \pm m$

Амінокислота	Контрольна група, n=5	Дослідна група, n=8	
		до лікування	через 1 місяць від початку лікування
Таурин (Tau)	1,74±0,22	1,68±0,24	3,85±0,57*
Лейцин (Leu)	1,62±0,22	1,7±0,23	3,07±0,36*
Ізолейцин (Ile)	0,26±0,03	0,25±0,02	0,34±0,25
Валін (Val)	1,46±0,06	1,54±0,06	1,49±0,06
Гліцин (Gly)	0,84±0,08	0,9±0,06	2,87±0,43*
Аланін (Ala)	8,73±0,57	7,62±0,58	5,38±0,67*
Серин (Ser)	9,09±0,62	11,36±0,8	16,97±0,61*
Треонін (Thr)	7,86±0,67	8,23±0,8	9,39±0,95
Аспарагінова к-та (Asp)	0,23±0,03	0,18±0,02	0,2±0,02
Глутамінова к-та (Glu)	2,95±0,23	3,27±0,17	3,77±0,39
Глутамін (Gln)	79,76±1,83	63,4±1,47	77,28±4,34
Лізин (Lys)	7,12±0,65	8,06±0,71	8,72±0,65
Аргінін (Arg)	6,32±0,41	7,77±0,55	7,33±0,5
Цистин	1,46±0,04	1,48±0,07	1,36±0,06
Метіонін (Met)	1,65±0,2	1,73±0,13	1,37±0,17
Фенілаланін (Phe)	0,48±0,06	0,61±0,06	0,33±0,02*
Тирозин (Tyr)	1,44±0,1	2,26±0,28	1,94±0,22
Гістидин (His)	1,37±0,2	1,13±0,16	1,28±0,05
Пролін (Pro)	0	0	0
Орнітин (Orn)	7,66±0,5	6,83±0,41	7,26±0,56

Примітка. * $p \leq 0,05$ порівняно із значеннями до початку лікування

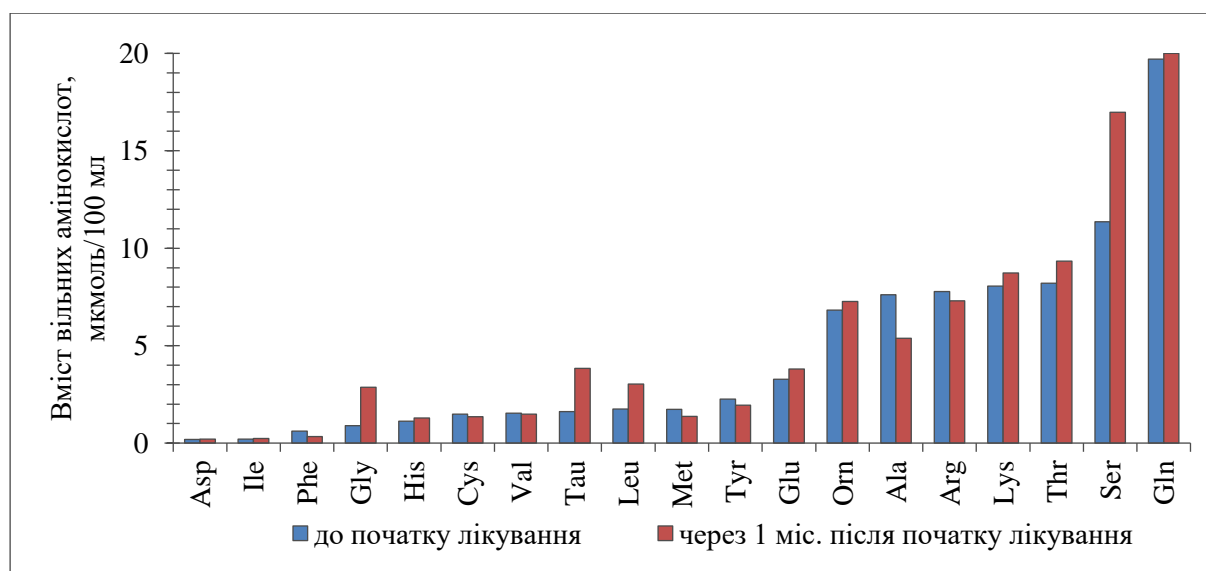


Рис. 7. Вміст вільних амінокислот у лікворі хворих на епілепсію собак до та через місяць від початку лікування

Результати електроенцефалографії собак та оцінка проти-епілептичної ефективності застосованого лікування. Під час візуального аналізу електроенцефалограм інтеріктальну пароксизмальну активність було

zareєстровано у 5 із 8 собак дослідної групи, із них у трьох собак було zareєстровано епілептиформну активність. Патерни епілептиформної активності включали: гострі хвилі, спайки та комплекси – спайк-повільна хвиля та гостра хвиля-повільна хвиля. Кількість та морфологія zareєстрованих у хворих собак пароксизмальних та епілептиформних патернів, а також вираженість іктальної симптоматики відрізнялася до та через місяць після лікування (табл. 4).

Таблиця 4

Результати візуального аналізу електроенцефалографії та вираженість іктальної симптоматики в собак дослідної групи, n=8

Тварина	До лікування	Після лікування	Іктальна симптоматика через місяць лікування
Американський бульдог, сука, 3 роки, не стерилізовані	генералізовані спайки – 5	генералізовані спайки – 3 спалахи дельта хвиль – 1	без змін
Доберман, собака, 3 роки, не стерилізовані	генералізована епілептиформна активність – 8 епох тривалістю 3–5 секунд	генералізована епілептиформна активність – 6 епох тривалістю 3–5 секунд	без змін
Метис, сука, 5 роки, стерилізовані*	скорочення постіктального періоду**		
Метис, собака, 3,5 роки, не стерилізовані*	подовження інтеріктального інтервалу (з 5–6 діб, без кластеризації до 14–16 діб, без кластеризації)		
Російський чорний тер'єр, собака, 6 років, не стерилізовані	генералізовані комплекси «гостра хвиля-повільна хвиля» – 1 спалахи дельта хвиль – 10	спалахи дельта хвиль – 13	скорочення постіктального періоду**
Французький бульдог, собака, 7 роки, стерилізовані	спалах дельта хвиль – 4	спалах дельта хвиль – 1	інтеріктальний період склав 36 діб, без кластеризації (без лікування – 8–10 діб, без кластеризації)
Французький бульдог, собака, 5 років, не стерилізовані	генералізовані спайки – 2	комплекс «спайк-повільна хвиля» – 1	подовження інтеріктального інтервалу (з 7–9 діб, з кластеризацією до 12–14 діб, без кластеризації)
Німецька вівчарка, сука, 1 рік, не стерилізовані*	скорочення іктального та постіктального періодів**		

Примітка. * пароксизмальності активності виявлено не було; ** за суб'єктивною оцінкою власників

Статистичний аналіз виявив розбіжності в 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 з результатами, отриманими в групі клінічно здорових собак, в той час, як активність в альфа діапазоні була нижчою (табл. 5).

Після місяця симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот потужність дельта ритму у хворих 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 %.

Таблиця 5

Результати спектральної щільності потужності ритмів фонові електроенцефалограми собак

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

Примітка. * $p \leq 0,05$ порівняно зі значеннями тварин контрольної групи;
** $p \leq 0,05$ порівняно зі значеннями до початку лікування тварин

Однак, тривалість періоду ефективності симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот була недовготривалою, і склала 35–48 діб. На нашу думку, обмеженість періоду ефективності в часі обумовлена відновленням молярних співвідношень вільних амінокислот і таурину в крові хворих собак, що, в свою чергу, призвело до відновлення їх у нервовій системі.

Отримані дані є важливими як з наукової, так і з практичної точок зору, оскільки роблять внесок у дослідження можливих етіологічних чинників епілепсії в собак, можуть слугувати підґрунтям для розроблення протиепілептичних засобів третього вибору для лікування собак. Крім того, результати дослідження свідчать про ефективність комплексу амінокислот лейцину, ізолейцину, валіну і гліцину та похідного амінокислоти цистину таурину при застосуванні його хворим на епілепсію собакам.

ВИСНОВКИ

В дисертації представлено теоретичне обґрунтування етіопатогенетичної ролі збудників чуми м'ясоїдних, лептоспірозу, герпесу, токсоплазмозу, неоспорозу та бореліозу в розвитку епілепсії в собак, експериментально доведено та обґрунтовано протиепілептичну дію комплексу амінокислот – лейцину, ізолейцину, валіну, гліцину і похідного цистину таурину в лікуванні хворих на епілепсію собак, удосконалено та запатентовано активний скальповий електрод промислового зразка для реєстрації електроенцефалограми в собак.

1. Хворі на епілепсію невідомого походження собаки в 71,4 % випадків є серопозитивними до 2–4 збудників захворювань, тоді як серед собак з відомими етіологічними чинниками епілепсії 60 % є серопозитивними до одного збудника захворювання, а 40 % – серонегативними. Це вказує на опосередковану (через імунну ланку або безпосередньо через пошкодження гематоенцефалічного бар'єру) роль збудників інфекційних та інвазійних захворювань у патогенезі епілепсії в собак, які мають схильність до розвитку епілепсії внаслідок невиявлених генетичних (вроджених) відхилень або неочевидних структурних ушкоджень.

2. На електроенцефалограмі хворих на епілепсію собак пароксизмальна активність реєструється в 62,5 %, а епілептиформна активність – у 37,5 % тварин, що свідчить про високу специфічність, але низьку чутливість методу електроенцефалографії за діагностики епілепсії в собак.

3. Результати фонового запису електроенцефалограми хворих на епілепсію собак, з чи без фотостимуляції, не мають достовірних відмінностей. У собак, при дослідженні яких під час фотостимуляції виявляється пароксизмальна чи епілептиформна активність, така ж активність виявляється і під час фонового запису, що свідчить про неефективність проби за допомогою фотостимуляції.

4. Клінічна ефективність симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот хворих на епілепсію невідомого походження собак, з комплексним застосуванням лейцину та гліцину, а також похідного цистину таурину складає 37,5 %. Візуальний (якісний) аналіз електроенцефалограм у 100 % собак показує зниження кількості пароксизмальних та епілептиформних патернів, а в 37,5 % – також зміну морфології пароксизмальних патернів. Клінічна ефективність комплексної дії лейцину, гліцину і таурину проявляється подовженням інтеріктального періоду в 2–3 рази та усуненням кластеризації епілептичних нападів. Симптоматична протиепілептична терапія із застосуванням амінокислот характеризується позитивною динамікою на рівні розподілу спектральної щільності потужності ритмів фонової електроенцефалограми собак, що проявляється зниженням дельта-ритму та зростанням тета-, альфа- та бета-ритмів.

5. Лікування хворих на епілепсію собак із застосуванням комплексу амінокислот (лейцин, ізолейцин, валін, гліцин та похідне цистину таурин) характеризується зростанням концентрації всіх інших вільних амінокислот у сироватці крові тварин. Це вказує на вплив вказаних речовин на обмін білків в організмі тварин через механізми гомеостазу, що відповідають за підтримання балансу між амінокислотами в амінокислотному пулі крові, стимулюючи процеси синтезу білків та протеолізу, в результаті чого підвищується насичення пулу вільними амінокислотами.

6. Тривалість періоду ефективності симптоматичної терапії собак із застосуванням амінокислот становить 35–48 діб. Зниження ефективності симптоматичної терапії собак із застосуванням амінокислот обумовлено частковою стабілізацією співвідношень вільних амінокислот в амінокислотному пулі крові, що призводить до відновлення попереднього

співвідношення амінокислот, які надходять у нервову систему через гематоенцефалічний та гематолікворний бар'єри.

7. Після місячної симптоматичної терапії із застосуванням амінокислот в лікворі хворих на епілепсію собак достовірно ($p \leq 0,05$) зростає рівень лейцину, гліцину і таурину, тоді як змін щодо ізолейцину і валіну не відбувається. Це пояснюється конкурентними відносинами між лейцином, ізолейцином і валіном щодо транспортної системи L гематоенцефалічного бар'єру та властивістю лейцину ефективніше, порівняно з ізолейцином і валіном, використовувати транспортний механізм і вказує на недоцільність одночасного застосування амінокислот з розгалуженими бічними ланцюгами для лікування собак за патологій головного мозку.

8. Для проведення неінвазивної електроенцефалограми собак ефективним є використання активного скальпового електрода, що дозволяє уникнути небажаного ушкодження тканин та може призвести до їх інфікування і розвитку запальних процесів.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. За епілепсії собак призначати комплекс хімічно чистих лейцину і гліцину, разом з іншими протиепілептичними засобами, фармакокінетика яких має відрізнятися на етапі проникнення через гематоенцефалічний та гематолікворний бар'єри мозку для уникнення конкурентних відносин, що можуть призвести до зниження ефективності одного чи декількох складових елементів комплексної терапії.

2. Клінікам ветеринарної медицини пропонується створити бази реєстрації випадків патології нервової системи в собак.

3. Пропонується застосовувати метод електроенцефалографії, як важливий елемент діагностики епілепсії та інших патологічних станів головного мозку в собак.

4. За оцінки електроенцефалограм рекомендується проводити як візуальний (якісний), так і кількісний (наприклад, за допомогою швидкого перетворення Фур'є) аналізи.

5. З метою профілактики небажаних наслідків ушкодження тканин голови за проведення електроенцефалографії собак пропонується користуватися розробленим скальповим електродом.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Цвіліховський М. І., Якимчук О. М., Іванченко Н. Ю. Фармакотерапія собак і котів за церебральних пароксизмів. Науковий вісник ветеринарної медицини. 2014. № 13 (108). С. 260–263. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь у написанні статті).*

2. Іванченко Н. Ю., Цвіліховський М. І., Якимчук О. М. Поширеність неоспорозу серед собак із симптомами ушкодження нервової системи. Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. 2016. № 33. Ч. 2. С. 137–142.

(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і написанні статті).

3. **Іванченко Н. Ю.**, Цвіліховський М. І., Якимчук О. М. Метаболічна терапія на основі амінокислот за епілепсії у собак. Компенсаторна здатність організму як причина обмеженого періоду клінічної ефективності. Ветеринарна біотехнологія. 2016. № 29. С. 106–116. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і написанні статті).*

**Статті у наукових фахових виданнях України,
включених до міжнародних наукометричних баз даних:**

4. Іванченко Н. Ю. Аналіз інцидентних причин епілепсії собак та оцінка ролі антигенного навантаження в епілептогенезі. Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. 2015. Вип. 221. С. 79–85.

5. Цвіліховський М. І., Якимчук О. М., **Іванченко Н. Ю.** Терапевтична ефективність комплексу амінокислот у хворих за епілепсії собак. Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. 2016. Вип. 237. С. 206–216. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і написанні статті).*

6. **Іванченко Н. Ю.**, Цвіліховський М. І., Якимчук О. М. Електроенцефалографія як метод діагностики за епілепсії собак. Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2016. № 4 (61). Режим доступу до статті: <http://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/article/view/6998/6793> *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і написанні статті).*

7. **Іванченко Н. І.**, Якимчук О. М., Цвіліховський М. І. Дослідження сироватки крові собак за епілепсії. Тваринництво України. 2018. № 5. С. 30–36. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, клінічні дослідження, відбір зразків для лабораторних досліджень, аналіз результатів лабораторних досліджень, підготовлено матеріали для статті).*

Стаття у науковому виданні іншої держави

8. **Ivanczenko N.**, Grom K., Pasicka E., Tsviliovskiy M. Classification of cerebral paroxysms in animals. Their etiology and diagnosis. Acta Scientiarum Polonorum, Medicina Veterinaria. 2014. № 13 (1). P. 10–12. *(Здобувач узагальнила матеріали, брав участь у написанні статті).*

Патент України на корисну модель

9. Цвіліховський М. І., **Іванченко Н. Ю.** Патент України на корисну модель 107794, МПК А61В 5/0478. Активний скальповий електрод для електроенцефалографії собак; заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів та природокористування України; № u 201511979;

заявлено 03.12.2015; опубліковано 24.06.2016; Бюл. № 12. *(Здобувач брав участь в удосконаленні електрода, підготовці патенту).*

Тези наукових доповідей:

10. **Іванченко Н. Ю.**, Цвіліховський М. І. Церебральні пароксизми у тварин: класифікація, етіологія, діагностика. Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва: XIII Міжнародна науково-практична конференція професорсько-викладацького складу та аспірантів, м. Київ, 13–14 березня 2014 року: тези доповіді. К., 2014. С. 133–135. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

11. **Іванченко Н. Ю.**, Цвіліховський М. І. Антитіла сироватки крові до збудників хвороб, що викликають пошкодження головного мозку у хворих на епілепсію собак. Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва: XIV Міжнародна науково-практична конференція професорсько-викладацького складу та аспірантів, м. Київ, 21–22 травня 2015 року: тези доповіді. К., 2015. С. 30–31. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

12. **Іванченко Н. Ю.**, Цвіліховський М. І. Ефективність протиепілептичної метаболічної терапії у хворих на епілепсію собак. Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва: XV Міжнародна науково-практична конференція професорсько-викладацького складу та аспірантів, м. Київ, 19–20 травня 2016 року: тези доповіді. К., 2016. С. 153–155. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

13. **Іванченко Н. Ю.**, Якимчук О. М., Цвіліховський М. І. Терапевтична ефективність комплексу амінокислот у хворих собак за епілепсії. XIV Міжнародний конгрес спеціалістів ветеринарної медицини, м. Бровари, 6–7 жовтня 2016 року: матеріали конгресу. Бровари, 2016. С. 15–17. *(Здобувачем проведено дослідження, здобувач брав участь в узагальненні результатів і підготовці тез доповіді).*

АНОТАЦІЯ

Іванченко Н. Ю. Епілепсія собак (етіологія, діагностика, терапія). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.01 «Діагностика і терапія тварин». Національний університет біоресурсів і природокористування України. Київ, 2019.

У дисертації досліджено роль збудників чуми м'ясоїдних, лептоспірозу, герпесу, токсоплазмозу, неоспорозу, Лайм бореліозу та бруцельозу в розвитку епілепсії невідомого походження в собак. Висловлено припущення про непряму імунологічно опосередковану роль антигенного навантаження організму в

розвитку епілепсії собак, що доводить достовірність даних щодо хибного кола взаємовідношень імунної системи та епілептогенезу.

Доведено протиепілептичну ефективність комплексу амінокислот лейцину, валіну, ізолейцину, гліцину і похідного цистеїну таурину при пероральному застосуванні за епілепсії невідомого походження в собак.

Крім того, в роботі представлено дані щодо розробленого і запатентованого активного скальпового електроду для проведення неінвазивної електроенцефалографії в собак.

Під час проведення досліджень протягом 2 місяців вищевказані амінокислоти і таурин з терапевтичною метою застосовували 9 собакам з діагнозом «епілепсія невідомого походження». Зазначені речовини задавали перорально кожних 8 год у порівну розділених на три частини добових доз: L-лейцин – 150 мг/кг; L-ізолейцин – 275 мг/кг; L-валін – 240 мг/кг; гліцин – 300 мг/кг; таурин – 240 мг/кг.

За допомогою іонообмінної рідинної хроматографії проаналізовано зміни вмісту амінокислот в амінокислотному пулі крові та лікворі хворих собак до, через 1 та 2 місяці лікування.

Терапевтичну ефективність комплексу амінокислот і таурину визначали, спостерігаючи за зміною частоти епілептичних нападів та проводячи якісний і кількісний (з використанням швидкого перетворення Фур'є) аналіз електроенцефалограм в ході їх візуального аналізу.

Через місяць лікування собак потужності дельта, тета та альфа ритмів знизилися, а потужність бета ритму підвищилася порівняно з даними до лікування.

Клінічно протиепілептична ефективність комплексу амінокислот і таурину проявлялася подовженням інтеріктального періоду в 2–3 рази в 37,5 % собак та усуненням явища кластеризації.

Тривалість клінічної ефективності застосованої терапії була обмежена в часі і складала 35–48 діб. Це обумовлено компенсаторними механізмами обміну білків, що призвели до відновлення молярних співвідношень між амінокислотами в пулі крові, внаслідок чого відновилися молярні співвідношення амінокислот у центральній нервовій системі.

Ключові слова: собаки, епілепсія, напади, амінокислоти, лейцин, ізолейцин, валін, гліцин, таурин, антиген, чума м'ясоїдних, лептоспіроз, герпес, токсоплазмоз, неоспороз, бореліоз, бруцельоз.

АННОТАЦІЯ

Иванченко Н. Ю. Эпилепсия собак (этиология, диагностика, терапия). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 16.00.01 «Диагностика и терапия животных». Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины. Киев, 2019.

В диссертации изложены результаты исследования касательно роли возбудителей чумы плотоядных, лептоспироза, герпеса 1 и 2 типа,

токсоплазмоза, неоспороза, боррелиоза и бруцеллеза в развитии эпилепсии собак неустановленной этиологии (IVETF, 2015). Высказано предположение об опосредованной иммунологически обусловленной роли возбудителей указанных заболеваний в эпилептогенезе собак.

Предоставленные в работе результаты исследования доказывают противоэпилептическую эффективность перорального применения комплекса таких аминокислот, как лейцин, валин, изолейцин, глицин и производного аминокислоты цистина таурина в собак с диагнозом эпилепсия неизвестного происхождения.

Также в диссертации предоставлена характеристика разработанного в ходе исследования поверхностного активного скальпового электрода для проведения электроэнцефалографии в собак.

Согласно результатам исследования 62,5 % собак больных эпилепсией неустановленной этиологии оказались серопозитивными к более, чем одному возбудителю указанных выше заболеваний, в отличии от больных эпилепсией собак, у которых было установлено причину заболевания. Последние были серопозитивными не более, чем к возбудителю одного заболевания, либо серонегативными. Ни у одной собаки в ликворе не обнаружено антител к возбудителям указанных заболеваний.

В работе приведены данные об терапевтической эффективности применения собакам с эпилепсией комплекса аминокислот и таурина в следующих, разделенных поровну на три приема (каждые 8 часов), суточных дозах: L-лейцин – 150 мг; L-изолейцин – 275 мг; L-валин – 240 мг; глицин – 300 мг; таурин – 240 мг.

В ходе визуального анализа электроэнцефалограмм терапевтическая эффективность лечения проявлялась уменьшением количества и сменой морфологии пароксизмальных паттернов.

У 37,5 % больных собак указанный режим применения аминокислот и таурина позволил удлинить интериктальные периоды в 2–3 раза и устранить явление кластеризации.

Показано, что период эффективности указанной патогенетической терапии ограничен во времени и в проведенном исследовании составлял 35–48 суток.

С помощью ионообменной жидкостной хроматографии изучено и проанализировано изменения содержания свободных аминокислот и таурина в аминокислотном пуле крови и ликворе больных собак до, через 1 и 2 месяца лечения. Установлено, что применение комплекса указанных аминокислот и таурина ведет к изменению молярных соотношений между аминокислотами и таурином в сыворотке крови собак через месяц лечения, что является обязательным для достижения терапевтического эффекта. Однако, поступление большого количества аминокислот и таурина, используемых в терапевтических целях, сопровождается компенсаторным ростом содержания других свободных аминокислот в сыворотке крови собак. Установлено, что применение комплекса аминокислот и таурина на протяжении двух месяцев приводит к дальнейшему росту содержания свободных аминокислот в аминокислотном пуле крови и

возобновлением их молярных соотношений, что, соответственно, приводит к возобновлению соотношений между аминокислотами и таурином в центральной нервной системе.

Анализ результатов позволил объяснить краткосрочность периода эффективности компенсаторных реакций обмена белков с целью возобновления физиологического соотношения между аминокислотами в организме собак.

Ключевые слова: собаки, эпилепсия, припадки, аминокислоты, лейцин, изолейцин, валин, глицин, таурин, антиген, чума плотоядных, лептоспироз, герпес, токсоплазмоз, неоспороз, боррелиоз, бруцеллез.

ANNOTATION

Ivanchenko N. Y. Canine epilepsy (etiology, diagnostics, therapy). – The Manuscript.

Thesis for a Candidate degree in Veterinary Sciences, specialty 16.00.01 «Diagnostics and Therapy of Animals». National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine. Kyiv, 2019.

The thesis highlights the results of the research regarding the role of such diseases as canine distemper, leptospirosis, herpes types 1 and 2, toxoplasmosis, neosporosis, Lyme borreliosis and brucellosis in pathogenesis of canine «unknown cause epilepsy» (IVETF, 2015). The hypothesis of indirect immunologically caused influence of infectious and invasive agents on epileptogenesis in dogs is expressed, as well as the support of the veracity of the data on the relationship between the immune system and epileptogenesis as an amplifying feedback loop.

In the thesis results proving the therapeutic efficacy of such amino acids as leucine, valine, isoleucine, glycine and taurine (cysteine derivative) administrated orally are presented.

Also, data on elaborated active scalp electrode for canine electroencephalography are provided.

During 2 months above mentioned substances were administrated to eight dogs that were diagnosed as having unknown cause epilepsy 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 (cysteine derivative) – 240 mg.

Performing ion exchange liquid chromatography changes taking place after 1 and 2 months in the dogs' blood amino acid pool and cerebrospinal fluid in case of exogenous amino acid overload were analyzed.

The therapeutic efficacy of mentioned composition was estimated by monitoring seizure frequency, qualitative and quantitative electroencephalography (QEEG) using fast Fourier transformation (FFT) to the frequency range of delta, theta, alpha and beta bands. After one-month treatment the frequency ranges of delta, theta and alpha bands lowered whereas the frequency of beta band became higher comparing with pretreatment data.

Clinically antiepileptic effect of amino acid composition was represented by the prolongation of interictal periods per 2 to 3 times in 37.5 % of dogs and by

elimination of cluster seizures. The therapeutic efficacy period was short (approximately 35–48 days). To our opinion it was due to compensatory mechanisms of protein metabolism that were represented by partial amino acid molar ratio stabilization in amino acid blood pool.

Key words: dogs, epilepsy, seizure, amino acids, leucine, isoleucine, valine, glycine, taurine, antigen, canine distemper, leptospirosis, herpes virus, toxoplasmosis, neosporosis, Lyme borreliosis, brucellosis.

Підписано до друку 12.02.19
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Формат 60x84\16
Обл.-вид.арк. 0,9
Зам. № 190094

Віддруковано у редакційно-видавничому відділі НУБіП України
вул. Героїв Оборони, 15, Київ, 03041
тел.: 527-81-55

