

# دانشور پژشکی

## اثر عصاره هیدروالکلی گیاه کمای بیابانی (*Ferula szowitsiana*) بر کیندلینگ شیمیایی ایجادشده توسط پنتیلین تترازول در موش صحرای

نویسندگان: فاطمه السادات ستوده<sup>۱</sup>، مسعود فریدونی<sup>۲\*</sup>، علی مقیمی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و رفتار رایان، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و رفتار رایان، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و رفتار رایان، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

E-mail: fereidoni@um.ac.ir

\* نویسنده مسئول: مسعود فریدونی

### چکیده

مقدمه و هدف: گیاه کمای بیابانی (*Ferula szowitziana*) که از گیاهان دارویی بومی ایران به حساب می‌آید، حاوی مواد مختلفی از جمله  $\alpha$  pinene,  $\beta$  pinene, Limonene, Sabenine و Myrcene می‌باشد. طی مطالعات جداگانه‌ای، اثربخشی این ترکیبات بر تشنج نشان داده شده است؛ لذا در این پژوهش اثر عصاره هیدروالکلی این گیاه بر کیندلینگ شیمیایی به عنوان یک مدل تشنج مزمن در موش صحرای مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: بیست عدد موش صحرای نر در دو گروه کیندلینگ و کیندلینگ - عصاره (دریافت عصاره با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) قرار گرفتند. به منظور القای کیندلینگ شیمیایی در طی ۱۲ روز، به صورت روزانه و به فاصله هر ۲۴ ساعت یک بار، تجویز دوز ۳۲ mg/kg پنتیلین تترازول به صورت داخل صفاقی انجام شد. در نهایت، میانگین نمرات تشنجی به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شد.

نتایج: عصاره هیدروالکلی گیاه کمای بیابانی، علاوه بر کاهش معنی‌دار شدت تشنج در گروه کیندلینگ - عصاره نسبت به گروه کیندلینگ ( $P < 0.05$ ) که از روز ششم قابل مشاهده بود، روند کیندلینگ را نیز دو روز به تعویق انداخت.

نتیجه‌گیری: عصاره هیدروالکلی گیاه کمای بیابانی توانست تا حدودی تشنجات مزمن حاصل از کیندلینگ شیمیایی القاشده توسط پنتیلین تترازول را کاهش دهد و به منظور درک مکانیسم دقیق‌تر عصاره، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: کمای بیابانی (*Ferula szowitziana*)، کیندلینگ شیمیایی، پنتیلین تترازول

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست و چهارم - شماره ۱۲۶  
دی ۱۳۹۵

دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۰۳  
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۵/۰۹/۱۵  
پذیرش: ۱۳۹۵/۰۹/۲۱

## مقدمه

در بیماری صرع، تخلیه شدید و غیرطبیعی دستجاتی از نورون‌های مغزی روی می‌دهد که ممکن است محدود به یک ناحیه بوده و یا در هر دو نیمکره منتشر شود و حملات ژنرالیزه را ایجاد کند. به نظر می‌رسد حملات صرع، در هر دوره‌ای از زندگی می‌توانند آغاز شوند و به‌طور متناوب یا مکرر رخ دهند (۱). با توجه به شیوع نسبی این بیماری در جوامع انسانی، یافتن دارویی با حداقل عوارض ضروری به نظر می‌رسد. جنس *Ferula* از خانواده *Apiaceae* (چتریان) حدود ۱۷۰ گونه دارد که ۳۰ گونه از آن تا به حال در ایران گزارش شده است (۲). یکی از اعضای این خانواده، گیاه کمای بیابانی (*Ferula szowitsiana*) است که از گیاهان دارویی بومی ایران و آسیای مرکزی به حساب می‌آید. عصاره قسمت‌های هوایی این گیاه، حاوی مواد مختلفی از جمله  $\alpha$ ,  $\beta$  pinene, Limonene, Sabinene و Myrcene می‌باشد، این مواد جزء ترین‌ها به حساب می‌آیند (۳). تا به حال بر روی گیاهان مختلفی آزمایشات مربوط به صرع انجام گرفته است که برخی ترکیبات غالب در عصاره این گیاهان مشابه برخی ترکیبات تشکیل‌دهنده عصاره گیاه کمای بیابانی است و طی مطالعات جداگانه، اثربخشی این ترکیبات که مشابه موارد موجود در گیاه کمای بیابانی است، بر تشنج نشان داده شده است؛ لذا در این پژوهش اثر عصاره هیدروالکلی این گیاه بر کیندلینگ شیمیایی به‌عنوان یک مدل تشنج مزمن در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. در این مدل رایج، حیوان آزمایشگاهی توسط محرک ضعیفی که قادر به ایجاد تشنج نمی‌باشد، به‌صورت مکرر و در فواصل زمانی معین تحریک می‌شود و به تدریج با گذشت زمان، همان محرک ضعیف باعث بروز رفتار تشنجی در حیوان می‌گردد. پس از هر تحریک، رفتار تشنجی شدیدتر شده و سرانجام به تشنج کامل می‌انجامد. تصور می‌شود مکانیسم‌های ایجاد کیندلینگ، مشابه مکانیسم‌های تشنج‌زایی در انسان می‌باشد. به‌طور کلی کیندلینگ بر دو نوع است: کیندلینگ الکتریکی که با محرک الکتریکی

به‌صورت موضعی، یکی از جایگاه‌های حساس مغز را به‌طور مکرر تحریک می‌کنند و کیندلینگ شیمیایی که از مواد شیمیایی تشنج‌زا به‌طور مکرر و با دوزهای زیر آستانه تشنج که در ابتدا قادر به ایجاد تشنج نیست، استفاده می‌شود. هرچه نمونه متکامل‌تر باشد، به تعداد تحریکات بیشتری برای کیندل شدن نیاز است (۴).

طی مطالعه قبلی صورت‌گرفته، اثر عصاره گیاه در کاهش مدت‌زمان تشنج و افزایش زمان تأخیر تا بروز تشنج در مدل تشنج حاد مشخص گردید و دوز mg/kg ۴۰۰ عصاره به‌عنوان مؤثرترین دوز شناسایی شد و در این مطالعه اثر دوز مذکور بر کیندلینگ شیمیایی مورد مطالعه قرار گرفته است.

## مواد و روش‌ها

گیاه کمای بیابانی (*Ferula szowitsiana*) از منطقه سرخس استان خراسان رضوی جمع‌آوری گردید و توسط هرباریوم پژوهشکده گیاه‌شناسی دانشگاه فردوسی مشهد، شناسایی و با کد (Voucher number) ۳۷۸۳۷ تأیید شد.

ساقه و برگ گیاه در محیط خشک و تاریک، خشک گردید و سپس به‌وسیله دستگاه خردکن، آسیاب شد. مقدار ۱۰۰ گرم گیاه داخل بشر ریخته شد و اتانول ۷۰ درصد (به‌مقداری که سطح گیاه پوشانده شود) به آن اضافه شد و به‌مدت ۲۴ ساعت در تاریکی، برای حل شدن عوامل موجود در گیاه به آن فرصت داده شد. محلول به‌دست‌آمده پس از ۲۴ ساعت توسط کاغذ صافی صاف گردید و این عمل برای اطمینان از صاف شدن و شفاف شدن محلول چند مرتبه تکرار شد. محلول صاف‌شده، درون بشری که دیواره‌های آن توسط آلومینیوم پوشانیده شده بود، برای تبخیر حلال و تبدیل آن به عصاره عسلی، در زیر هود و جریان هوا قرار داده شد. عصاره عسلی، رطوبت‌سنجی شد و به‌منظور عدم تغییر میزان رطوبت، سر بشر حاوی عصاره توسط درپوش پوشانیده شد (۵).

تکان اندام قدامی؛

۴. مرحله سه: تشنج کل بدن و اندام حرکتی قدامی، معمولاً دست‌ها کمی از تکیه‌گاه بلند می‌شود، تکان سگی؛

۵. مرحله چهار: تشنجات تونیک - کلونیک ژنرالیزه در کل بدن - حالت کانگرو همراه با کلونوس مکرر دست‌ها؛

۶. مرحله پنج: چرخش و پرش مکرر حیوان و افتادن به پهلو؛

۷. مرحله شش: مرگ.

#### تجزیه و تحلیل داده‌ها

نتایج به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده‌اند. اثربخشی کلی دوزهای مختلف عصاره گیاه بر روند تشنج با آزمون one way ANOVA بررسی شده و به دنبال آن آزمون Bonferroni برای مقایسه میانگین‌ها و با  $P < 0.05$  به عنوان حداقل سطح معنی‌دار بودن به کار گرفته شد. از نرم‌افزار Graph pad prism 5 برای محاسبات آماری استفاده شد و نمودارها با کمک نرم‌افزار Microsoft Excel 2013 ترسیم و ارائه گردید.

#### نتایج

بررسی روند کیندلینگ شیمیایی القاشده توسط PTZ در طی ۱۲ روز در گروه PTZ نشان داد که تجویز روزانه PTZ در دوز  $32 \text{ mg/kg}$  منجر به بروز یک روند کیندلینگ می‌گردد که از روز هفتم به طور معنی‌داری نسبت به روز اول اوج می‌گیرد ( $P < 0.001$ ) (نمودار ۱). با توجه به نتایج به دست آمده از آزمایشات مربوط به القای تشنجات حاد و بررسی دوزهای مختلف عصاره، دوز  $400 \text{ mg/kg}$  عصاره به عنوان مؤثرترین دوز در برابر تشنجات حاد القاشده توسط PTZ تعیین گردید و در بررسی روند کیندلینگ شیمیایی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داد که تجویز روزانه PTZ در دوز  $32 \text{ mg/kg}$  در گروه کیندلینگ -  $400 \text{ mg/kg}$  عصاره، منجر به بروز روند کیندلینگ می‌گردد که از روز نهم به طور معنی‌داری نسبت به روز اول اوج می‌گیرد ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۲).

نظر به عدم حل شدن عصاره در سرم فیزیولوژی و پس از آزمون سایر حلال‌های مناسب، بدین منظور نهایتاً از اتانول، توئین ۸۰ و نرمال سالین به نسبت ۸:۱:۱ به عنوان حلال عصاره، جهت دوزسازی برای تجویز به حیوانات استفاده شد (۶).

در انجام آزمایشات، از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در دمای بین  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در قفس‌هایی از جنس Plexiglass نگهداری شدند. موش‌های صحرایی در تمام مدت به جز زمان انجام آزمایش، به آب لوله‌کشی شهر و غذای فشرده دسترسی آزاد داشتند. کلیه تحقیقات و عملیات آزمایشگاهی روی حیوانات، با رعایت مقررات بین‌المللی اخلاق علمی و حمایت از حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت (۷).

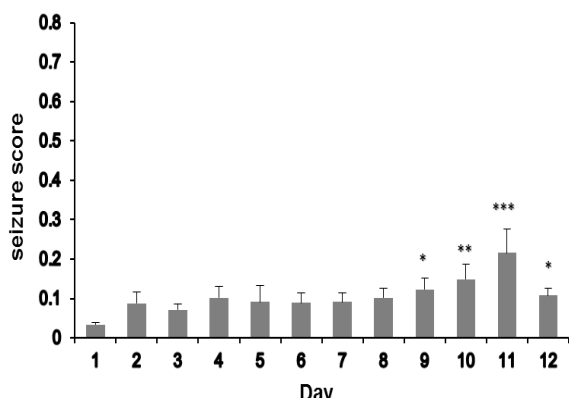
حیوانات در دو گروه کیندلینگ و کیندلینگ به همراه دریافت دوز  $400 \text{ mg/kg}$  عصاره قرار گرفتند (۸،۹). به منظور القای کیندلینگ شیمیایی در طی ۱۲ روز، به صورت روزانه و به فاصله هر ۲۴ ساعت یک بار، تجویز دوز  $32 \text{ mg/kg}$  پنتیلن ترازول به صورت داخل صفاقی انجام شد. روزانه پس از تجویز PTZ (-Sigma Aldrich) به مدت ۳۰ دقیقه رفتار حیوان مشاهده شد و میانگین نمره حالت تشنجی (Score of seizure) طی این ۳۰ دقیقه در هر روز به صورت نمودار رسم گردید. میانگین نمره حالت تشنجی برای هر موش صحرایی در هر روز، شامل نمره‌دهی به رفتار حیوان در هر ثانیه بود که در نهایت مجموع نمرات در ۳۰ دقیقه (۱۸۰۰ ثانیه) میانگین‌گیری شد و به عنوان میانگین نمره حالت تشنجی هر حیوان در جدول قرار گرفت، سپس میانگین نمرات حالات تشنجی موش‌های صحرایی هر گروه نیز میانگین‌گیری شد و در نمودار قرار داده شد.

درجه‌بندی مراحل مختلف تشنج:

۱. مرحله صفر: رفتارهای عادی؛

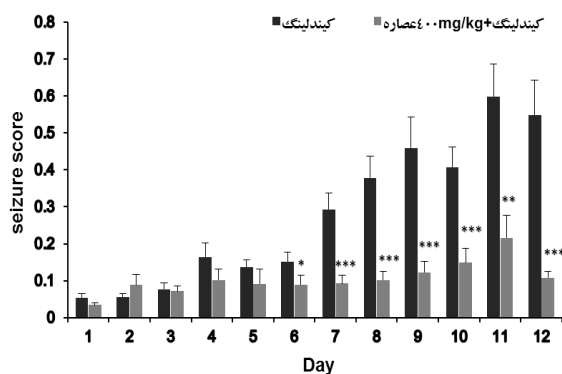
۲. مرحله یک: تشنجات منفرد میوکلونیک سر؛

۳. مرحله دو: تشنجات سر با تکرار بیشتر همراه با



نمودار ۲. بررسی روند کیندلینگ شیمیایی القاشده توسط PTZ در طی ۱۲ روز در گروه کیندلینگ - ۴۰۰ mg/kg عصاره (of seizure Score)

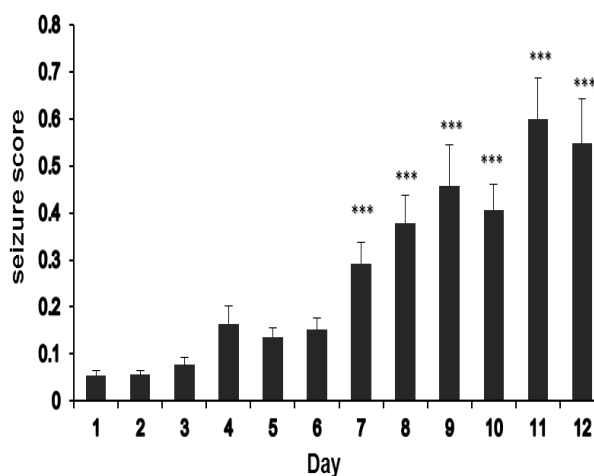
باتوجه به نتایج به دست آمده از آزمایشات مربوط به القای تشنجات حاد و بررسی دوزهای مختلف عصاره، دوز ۴۰۰ mg/kg عصاره به عنوان مؤثرترین دوز در برابر تشنجات حاد القاشده توسط PTZ تعیین گردید و در بررسی روند کیندلینگ شیمیایی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داد که تجویز روزانه PTZ در دوز ۳۲ mg/kg در گروه کیندلینگ - ۴۰۰ mg/kg عصاره، منجر به بروز روند یک کیندلینگ می گردد که از روز نهم به طور معنی داری نسبت به روز اول اوج می گیرد ( $P < 0.05$ ),  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با روز اول). داده ها به صورت  $mean \pm SEM$  ارائه شده است و  $n=10$  می باشد.



نمودار ۳. مقایسه شدت تشنج (Score of seizure) بین گروه PTZ و گروه کیندلینگ - ۴۰۰ mg/kg عصاره در طی ۱۲ روز کیندلینگ شیمیایی به واسطه PTZ.

نتایج حاصل از ۱۲ روز آزمون نشان داد که شدت تشنج از روز ششم به بعد در گروه کیندلینگ - ۴۰۰ mg/kg عصاره در مقایسه با گروه کیندلینگ، PTZ کاهش معنی داری را نشان داد. همچنین دو گروه در اولین روزی که به صورت معنی دار نسبت به ابتدای آزمایش در گروه خود، یک روند افزایشی در کیندلینگ شیمیایی را

مقایسه شدت تشنج (Score of seizure) بین گروه PTZ و گروه کیندلینگ - ۴۰۰ mg/kg عصاره در طی ۱۲ روز کیندلینگ شیمیایی به واسطه PTZ، نشان داد که شدت تشنج از روز ششم به بعد در گروه کیندلینگ - ۴۰۰ mg/kg عصاره در مقایسه با گروه کیندلینگ - PTZ، کاهش معنی داری را دارد (حداقل  $P < 0.05$ ). همچنین دو گروه در اولین روزی که به صورت معنی دار نسبت به ابتدای آزمایش در گروه خود، یک روند افزایشی در کیندلینگ شیمیایی را نشان دادند (روز هفتم در گروه کیندلینگ و روز نهم در گروه کیندلینگ - ۴۰۰ mg/kg عصاره)، تفاوت داشتند. ضمن آنکه در این روز از نظر شدت تشنج نیز گروه کیندلینگ از شدت بیشتری برخوردار بود ( $P < 0.01$ ) (نمودار ۳).



نمودار ۱. بررسی روند کیندلینگ شیمیایی القاشده توسط PTZ در طی ۱۲ روز در گروه PTZ (Score of seizure).

نتایج نشان داد که تجویز روزانه PTZ در دوز ۳۲ mg/kg منجر به بروز یک روند کیندلینگ می گردد که از روز هفتم به طور معنی داری نسبت به روز اول اوج می گیرد ( $P < 0.001$ ) در مقایسه با روز اول). داده ها به صورت  $mean \pm SEM$  ارائه شده است و  $n=10$  می باشد.

عصاره گیاه کاهش معنی داری را نشان داد (نمودار ۳): از سوی دیگر مقایسه بین اولین روزی که در هریک از گروه‌ها شدت تشنج به‌طور معنی داری نسبت به شروع آزمایش افزایش یافته، یعنی روز هفتم کنترل با روز نهم عصاره در دوز ۴۰۰ mg/kg، بیانگر کاهش معنی دار شدت تشنج در گروه دریافت‌کننده دوز ۴۰۰ mg/kg عصاره است (نمودار ۳)؛ بنابراین عصاره گیاه کمای بیابانی منجر به کاهش شدت تشنج در طی روند کیندلینگ شیمیایی شده است.

مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که تجویز مونوترپن‌ها که طی مطالعات فیتوشیمیایی، وجود آن در عصاره گیاه مذکور نشان داده شده، در تشنجات ایجاد شده به‌واسطه PTZ و پیکروتوکسین منجر به کاهش تشنج شده‌اند و احتمالاً با مهار گیرنده‌های گلوتاماتی یونوتروپیک و متابوتروپیک تشنج‌زا، این مهم انجام می‌شود (۱۱). از طرفی مونوترپن‌ها با تأثیر بر روی گیرنده‌های گابا و تحریک آن‌ها، جریان مهاری گابا را افزایش داده و منجر به هیپرپلاریزه شدن سلول می‌شوند و یا به عبارتی، آستانه پتانسیل عمل سلول را بالا می‌برند و به این ترتیب می‌توانند باعث بروز تأخیر در شروع تشنج و همچنین کاهش شدت آن شوند (۱۲). در القای تشنج به‌واسطه PTZ، پروستاگلاندین‌ها نیز نقش تحریکی دارند و مهار این مواد می‌تواند منجر به کاهش تشنج شود (۱۳). کاربوفیلین (caryophyllene)، از جمله ترین‌های موجود در گیاه است. این ماده آگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی نوع ۲ (CB2) به حساب می‌آید (۱۴). کاربوفیلین می‌تواند بر بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) و تولید آراشیدونیک اسید که پیش‌ساز پروستاگلاندین‌هاست، اثر مهاری داشته باشد (۱۵-۱۲). در هنگام تجویز PTZ، افزایش آنزیم NOS و در نتیجه افزایش میزان NO را شاهد هستیم. NO باعث تحریک گیرنده‌های NMDA می‌شود و از این طریق تحریک‌پذیری سلول را بالا می‌برد (۱۶). کاربوفیلین با اثر مهاری بر روی تولید آنزیم‌ها و مواد مذکور می‌تواند اثر ضد تشنجی خود را اعمال کند (۱۷). آلفاپینن و

نشان دادند (روز هفتم در گروه کیندلینگ و روز نهم در گروه کیندلینگ، ۴۰۰ mg/kg عصاره)، تفاوت داشتند. ضمن آنکه در این روز از نظر شدت تشنج نیز گروه کیندلینگ از شدت بیشتری برخوردار بود ( $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$ ،  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه کیندلینگ به تنهایی).

## بحث

کیندلینگ شیمیایی ناشی از تجویز PTZ، مدلی برای ایجاد صرع مزمن است. این فرایند به‌طور اولیه، نئوکورتکس را درگیر می‌کند و منجر به افزایش تحریک‌پذیری در نورون‌های قشر مغز می‌شود. در بین نوروترنسمیترهای گوناگون و گیرنده‌های مرتبط با آنان، تحریک سیستم گلوتاماترژیک و مهار گاباژیک در افزایش تحریک‌پذیری نئوکورتکس کیندل شده با PTZ بسیار مهم هستند (۱۰). در طی بررسی اثر ضد تشنجی عصاره گیاه کمای بیابانی بر روند کیندلینگ شیمیایی توسط پنتیلن ترازول، از مؤثرترین دوز عصاره گیاه در تشنجات حاد که دوز ۴۰۰ mg/kg بود، استفاده شد. این دوز در طی آزمایشات صورت گرفته، بیشترین اثر را در افزایش تأخیر تا بروز مراحل تشنج و کاهش مدت زمان مراحل مختلف تشنج نشان داد. در این بررسی روند کیندلینگ شیمیایی، شدت تشنج در حیوانات گروه کنترل، از روز هفتم نسبت به روز اول همان گروه، به‌صورت معنی داری افزایش نشان داد (نمودار ۱)؛ اما بررسی روند کیندلینگ در گروه دریافت‌کننده دوز ۴۰۰ mg/kg عصاره، نشان داد که در این گروه شدت تشنج از روز نهم نسبت به روز اول در همین گروه افزایش اندک، اما معنی داری داشته است (نمودار ۲). این بررسی نشان‌دهنده این است که عصاره گیاه کمای بیابانی توانسته است در روند کیندلینگ شیمیایی ناشی از PTZ، دو روز تأخیر ایجاد کند. به‌منظور مقایسه شدت تشنج بین دو گروه کنترل و دریافت‌کننده داخل صفاقی عصاره گیاه، از یک‌سو شدت تشنج دو گروه در هر روز با یکدیگر مقایسه گردید. در این حالت، نتایج نشان داد که از روز ششم روند القای کیندلینگ، تفاوت شدت تشنج بین دو گروه معنی دار گشته و گروه دریافت‌کننده

ببرد (۲۱). از طرفی در مورد بیماری‌هایی مانند صرع، برهم‌کنش بین سیستم گلوتاماترژیک و گیرنده‌های اپیوئیدی پیشنهاد شده است (۲۲). تحقیقات نشان داده است که تراکم گیرنده‌های گلوتاماتی متابوتروپیک در موش‌های کیندل شده با پنتیلین ترازول به صورت معنی‌داری افزایش پیدا می‌کند (۲۳). همچنین تنظیم سیستم گلوتاماترژیک و تأثیر بر گیرنده‌های اپیوئیدی از جمله مکانیسم‌های عمل بعضی مونوترپن‌ها مطرح شده است (۲۴).

#### نتیجه‌گیری

باتوجه به مطالب گفته شده، به نظر می‌رسد که عصاره هیدروالکلی گیاه کمای بیابانی توانسته است تا حدودی تشنجات مزمن حاصل از کیندلینگ شیمیایی القاشده توسط پنتیلین ترازول را کاهش دهد و به منظور درک مکانیسم دقیق‌تر عصاره، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجویی در مقطع کارشناسی ارشد می‌باشد که با حمایت دانشگاه فردوسی مشهد انجام شده است. بدین وسیله از دانشگاه فردوسی مشهد تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

میرسین (myrcene) نیز عناصر دیگر گیاه هستند که علاوه بر تأثیر بر گیرنده‌های اپیوئیدی، می‌توانند با کاهش میزان پروستاگلاندین‌ها، اثرات ضد تشنجی از خود بروز دهند (۱۴). لیمونین به عنوان ترین دیگر موجود در گیاه می‌تواند تحریک‌پذیری نورونی را از طریق مهار کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ کم کند (۱۸). این ماده همچنین بر میزان پروستاگلاندین‌ها اثر کاهشی دارد؛ البته مکانیسم عمل آن را بیشتر مربوط به گیرنده‌های اپیوئیدی می‌دانند (۱۹). در بعضی مدل‌های تشنج، میزان اپیوئیدهای اندوژن مانند دینورفین و انکفالین، در طول تشنج در مغز، افزایش پیدا می‌کند و گیرنده‌های اپیوئیدی به دنبال تشنج‌های مکرر در مغز تنظیم افزایشی پیدا می‌کنند (۲۰). این می‌تواند در طول مراحل کیندلینگ، اثربخشی آن بخش از عصاره را که قادر است سیستم اپیوئیدی را فعال کند، افزایش داده و شاید دلیل کند شدن فرایند القای کیندلینگ ناشی از PTZ در حضور عصاره را فراهم آورد. تحقیقات نشان داده است که آگونیست‌های اپیوئیدی در تحریک‌پذیری نورون‌ها می‌توانند نقش مهاری داشته باشند. آگونیست گیرنده نوع  $\delta$  می‌تواند عملکرد کانال‌های کلسیمی و سدیمی را تحت تأثیر خود قرار داده و آن‌ها را مهار کند و به این ترتیب باعث کاهش جریان سدیم و کلسیم شود و آستانه ولتاژی را برای بروز پتانسیل عمل سلول بالا

## منابع

- Sridharan R. Epidemiology of epilepsy. *Current Science* 2002; 82(6): 664-70.
- Dehghan G, Solaimanian R, Shahverdi AR, Amin G, Abdollahi M, Shafiee A. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Ferula szovitsiana* D.C. *Flavour and Fragrance Journal* 2007; 22: 224-7.
- Kanani MR, Rahiminejad MR, Sonboli A, Mozaffarian V, Kazempour Osaloo S, Nejad Ebrahimi S. Chemotaxonomic significance of the essential oils of 18 *Ferula* species (Apiaceae) from Iran. *Chemistry & Biodiversity* 2011; 8(3): 503-17.
- Dhir A. Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Current Protocols in Neuroscience* 2012; Chapter 9: Unit9 37.
- Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Dehpour AA. Antioxidant activity of hydroalcoholic extract of *Ferula gummosa* Boiss roots. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2011; 15(6): 658-64.
- Urushidani T, Forte JG, Sachs G. Mechanisms and consequences of proton transport. Boston, Mass.; London: Kluwer Academic; 2002.
- Garber JC, Barbee RW, Bielitzki JT, Clayton LA, Donovan JC, Hendriksen CFM. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2001.
- Saghravanian SJ, Fereidoni M, Asadollahi A. Effect of hydroalcoholic extract of *Ferula szowitsiana* DC. on paw edema in rat. *Feyz* 2016; 20(2): 125-32.
- Saghravanian J, Fereidoni M, Asadollahi A. Effects of Hydroalcoholic Extract of *Ferula szowitsiana* on Pain in Rats. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2016; 26 (139): 203-8.
- Atapour N, Kalantaripour TP, Nourpanah M, Niazi M. Chemical kindling and seizure susceptibility in morphine dependent rats. *European Neuropsychopharmacology* 2000; 10(6): 483-7.
- Sayyah M, Nadjafnia L, Kamalinejad M. Anticonvulsant activity and chemical composition of *Artemisia dracunculus* L. essential oil. *Journal of Ethnopharmacology* 2004; 94(2-3): 283-7.
- Kiasalari Z, Khalili M, Roghani R, Heidari H, Azizi Y. Antiepileptic and antioxidant effect of hydroalcoholic extract of *ferula Assa Foetida* gum on pentylenetetrazoleinduced kindling in male mice. *Basic and Clinical Neuroscience* 2013; 4(4): 21-8.
- Wallenstein MC, Mauss EA. Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on experimentally induced convulsions in rats. *Pharmacology* 1984; 29(2): 85-93.
- Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology* 2011; 163(7): 1344-64.
- Swamy M, Salleh MJ, Sirajudeen KN, Yusof WR, Chandran G. Nitric oxide (no), citrulline - no cycle enzymes, glutamine synthetase and oxidative stress in anoxia (hypobaric hypoxia) and reperfusion in rat brain. *International Journal of Medical Sciences* 2010; 7(3): 147-54.
- Del-Bel EA, Oliveira PR, Oliveira JA, Mishra PK, Jobe PC, Garcia-Cairasco N. Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Brazilian Journal Of Medical and Biological Research* 1997; 30(8): 971-9.
- Fernandes ES, Passos GF, Medeiros R, da Cunha FM, Ferreira J, Campos MM, et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. *European Journal of Pharmacology* 2007; 569(3): 228-36.
- Costa Marques TH, Branco Marques ML, Lima DD, Siqueira HD, Nogueira Neto JD, de Souza AA, et al. Evaluation of the neuropharmacological properties of nerol in mice. *World Journal of Neuroscience* 2013; 3: 32-8.
- Yoon WJ, Lee NH, Hyun CG. Limonene suppresses lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide, prostaglandin E2, and pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. *Journal of Oleo Science* 2010; 59(8): 415-21.
- Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, Lazarus LH, Xia Y. Current research on opioid receptor function. *Current Drug Targets* 2012; 13(2): 230-46.

21. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology* 2011; 115(6): 1363-81.
22. Schroeder H, Becker A, Grecksch G, Schroeder U, Hoeltt V. The effect of pentylenetetrazol kindling on synaptic mechanisms of interacting glutamatergic and opioid system in the hippocampus of rats. *Brain Research* 1998; 811(1-2): 40-6.
23. Thomsen C, Dalby NO. Roles of metabotropic glutamate receptor subtypes in modulation of pentylenetetrazole-induced seizure activity in mice. *Neuropharmacology* 1998; 37(12): 1465-73.
24. Sayyah M, Valizadeh J, Kamalinejad M. Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole- and maximal electroshock-induced seizures. *Phytomedicine* 2002; 9(3): 212-6.



Daneshvar  
Medicine

*Scientific-Research  
Journal of Shahed  
University  
24th Year, No.126  
December 2016-  
January 2017*

Received: 24/10/2016

Last revised: 05/12/2016

Accepted: 11/12/2016

## The effect of *Ferula szowitsiana* hydroalcoholic extract on kindling induced by pentylenetetrazol in the rat

Fateme Sadat Sotudeh, Masoud Fereidoni\*, Ali Moghimi

Rayan Center for Neuroscience and Behavior, Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

\* Corresponding author e-mail: fereidoni@um.ac.ir

### Abstract

**Background and Objective:** *Ferula szowitsiana* is one of the Iranian native medicinal plants that contains various components such as  $\alpha$  pinene,  $\beta$  pinene, limonene, sabinene and myrcene. In several studies, the influence of these components on seizure has been shown. So, in this study the effect of hydroalcoholic extract of *Ferula szowitsiana* on kindling as a chronic model of seizure in rats was investigated.

**Materials and Methods:** Twenty male rats were categorized into two groups of kindling and kindling-extract (i.p. administration of 400 mg/kg of the extract). For kindling induction, daily intraperitoneal administration of 32 mg/kg of PTZ for 12 days was used. Finally the average of seizure scores was presented as mean $\pm$ SEM.

**Results:** *Ferula szowitsiana* hydroalcoholic extract in addition to the significant decrease in severity of seizures in kindling-extract group compared with kindling group ( $P < 0.05$ ), that was visible from day 6, it also delayed kindling process for 2 days.

**Conclusion:** *Ferula szowitsiana* hydroalcoholic extract is able to reduce the severity of PTZ induced chronic seizure in kindling method. In order to understand its mechanisms in detail, more investigation is needed.

**Keywords:** *Ferula szowitsiana*, Chemical kindling, Pentylenetetrazol.