

# تأثیر تزریق داخل صفاقی N6-سیکلوهگزیل آدنوزین، آگونست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A1، بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ الکتریکی قشر انتورینال در موشهای صحرائی

اعظم امینی کمیجانی<sup>۱</sup>، سید جواد میرنجفی زاده<sup>۲</sup>، یعقوب فتح اللهی<sup>۱</sup>، اکبر آنایی گودری<sup>۱</sup>، محمد محمدزاده<sup>۲</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه فیزیولوژی

۲- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی

## چکیده

در این تحقیق، تأثیر تزریق داخل صفاقی داروی N6-سیکلوهگزیل آدنوزین (CHA آگونست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A1 و داروی ۸-سیکلوپنتیل ۱-۳-دی متیل-گزانتین (CPT؛ آنتاگونست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A1) بر شدت تشنج ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال، مورد بررسی قرار گرفت. داروی CHA با دوزهای ۰/۰۶، ۰/۱۲ و ۰/۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم و CPT با دوزهای ۰/۰۶ و ۰/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم به گروههای مختلف حیوانات تزریق شد. حیوانات در زمان ۱۵ دقیقه پس از تزریق دارو تحریک شده و کمیتهای تشنجی در آنها اندازه گیری شد. تزریق داخل صفاقی CHA (۰/۱۲ ۰/۲۵) mg/kg، مدت زمان امواج تخلیه متعاقب قشر انتورینال (ADD)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S<sub>5</sub>D) و مرحله حمله تشنجی (SD) را به طور معنی داری کاهش داد و باعث افزایش معنی داری در زمان تأخیری بین تحریک تا شروع مرحله ۴ تشنج (S<sub>4</sub>L) گردید. CHA با دوز ۰/۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم تنها باعث کاهش معنی دار در S<sub>5</sub>D شد. تزریق داخل صفاقی CPT با دوز ۰/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش معنی دار در ADD گردید اما CPT با دوز ۰/۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم هیچ تأثیر معنی داری بر کمیت های تشنجی نداشت. پیش درمانی حیوانات با CPT (۰/۰۶ mg/kg) اثرات CHA (۰/۱۲ mg/kg) بر کمیت های تشنجی را حذف نمود. نتایج حاصله پیشنهاد می کنند که فعالیت گیرنده های آدنوزینی A1 شدت حملات ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال را کاهش می دهد.

واژه های کلیدی: تشنج، کیندلینگ، قشر انتورینال، آدنوزین.

## مقدمه

مختلفی که با آنها بتوان مکانیسم های دخیل در صرع، علل ایجاد آن و چگونگی مبارزه با این اختلال را بررسی نمود ضروری می سازد [۲]. در این راستا، با استفاده از مدل های

صرع بعد از سکنه های مغزی شایعترین اختلال عصبی است [۱]. وجود بیش از ۴۰ نوع مختلف از صرع و سندرمهای صرعی، توسعه ابزارهای مختلف و روشهای

این تحقیق بررسی تأثیر تزریق داخل صفاقی داروی N6 - سیکلو هگزیل آدنوزین، CHA [آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی (A1)] و داروی ۸ - سیکلو پنتیل - ۳-۱ دی متیل گزانتین، CPT [آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی (A1)] بر تشنجهای ناشی از کیندلینگ قشر انتورینال می باشد.

### مواد و روش‌ها

**داروها:** در این تحقیق از داروی N6-سیکلو هگزیل آدنوزین؛ (CHA) -N6 cyclohexyladenosine، (خریداری شده از شرکت سیگما) به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده‌های A1 آدنوزین و داروی ۱، ۳-دی متیل - ۸- سیکلو پنتیل گزانتین؛ (CPT) dimethylxanthine 8-cyclopentyl-1,3، (خریداری شده از شرکت RBI) به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های A1 آدنوزین استفاده شد.

**جراحی حیوانات:** در این تحقیق از موشهای صحرایی نر از نژاد Sprague-Dawley با وزن ۳۰۰-۳۵۰ گرم، که از انستیتو رازی خریداری می شدند، استفاده شد. برای بیهوش کردن حیوان مخلوط کتامین (۱۰۰ mg/kg) و رامپون به صورت داخل صفاقی تزریق شده و حیوان پس از بیهوشی درون استرئوتاکسی قرار می گرفت. براساس اطلس Paxinos و Watson [۱۹] مختصات محل کارگذاری الکتروود در قشر انتورینال مشخص می گردید (مختصات به صورت 7/4 mm به سمت راست و 7/6 mm به عقب نسبت به برگما و 8/6 mm پایین تر از سخت شامه می باشد).

دوالکتروود تک قطبی که به عنوان differential و earth استفاده می شدند، توسط پیچهای متصل به آنها بر روی جمجمه محکم می شدند. دو پیچ کوچک نیز در دو نقطه دیگر از جمجمه بسته می شد تا به استحکام سیمان

آزمایشگاهی ایجاد صرع و تشنج تحقیقات زیادی در حال انجام است. کیندلینگ یکی از مهمترین مدلها برای ایجاد تشنج به صورت مزمن می باشد [۳]. در این مدل، حیوان آزمایشگاهی توسط محرک ضعیفی که در ابتدا قادر به ایجاد تشنج نمی باشد، به صورت مکرر و در فواصل زمانی مشخص تحریک می شود و سرانجام این تحریکات باعث ایجاد تشنج کامل حرکتی می شوند [۴، ۵]. تشنجهایی که با استفاده از این مدل ایجاد می شود مشابه رایجترین نوع تشنج در انسان، یعنی تشنجهای پیچیده موضعی می باشند [۵]. به کمک کیندلینگ می توان نحوه ارتباط و عملکرد متقابل نواحی مختلف مغز را به هنگام تشنج و نیز تأثیر داروها و مواد شیمیایی مختلف را بر فعالیت آنها مورد بررسی قرار داد [۴].

تحقیقات زیادی مؤید نقش کلیدی قشر انتورینال در تولید [۶، ۷، ۸ و ۹] و گسترش حملات لوب گیجگاهی است [۱۰]. همچنین شواهد نشان دهنده آسیب این قشر در صرع لوب گیجگاهی است [۷، ۱۱]. این قشر یکی از نواحی است که به کمک کیندلینگ می توان در آن تشنج ایجاد کرد [۴].

از طرف دیگر پیشنهاد شده است آدنوزین که یک تعدیل کننده نورونی درونزاد است به عنوان یک ماده ضد تشنجی درونزاد (اندورژن) عمل می کند [۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶]. کارهای تحقیقاتی زیادی نشان داده است که تزریق داخل صفاقی آگونیستهای آدنوزین در مدل‌های مختلف ایجاد صرع، از جمله کیندلینگ آمیگدال [۱۷] و کیندلینگ هیپوکمپ [۱۸] اثر ضد تشنجی دارد. نتایج حاصل از آزمایشها نشان داده است که اثر ضد تشنجی آدنوزین از طریق فعال شدن گیرنده‌های آدنوزینی A1 واسطه گری می شود [۵]. بنابراین با توجه به نقش مهم قشر انتورینال در ایجاد حملات تشنجی از یک طرف و در نظر گرفتن اثر ضد تشنجی آدنوزین از طرف دیگر، هدف از

الکتروفیزیولوژیک می باشد، کمیت‌های دیگر رفتاری هستند که با مشاهده حیوان و ثبت زمان بوسیله کامپیوتر اندازه گیری می شدند.

تزریق داخل صفاقی **CHA** یا **CPT**: در این آزمایش **CHA** (با دوزهای ۰/۲۵، ۰/۱۲، ۰/۰۶ mg/kg) و **CPT** (با دوزهای ۰/۱۲، ۰/۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم) در سالیین حل گردیده به حیوانات کیندل شده تزریق شدند. و کمیت‌های مختلف ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو با تحریک حیوانات اندازه گیری شدند. یک روز قبل از تزریق دارو، به همان حیوانات به‌عنوان گروه کنترل سالیین تزریق شد.

تزریق داخل صفاقی **CPT** به همراه **CHA**: در این آزمایش **CPT** با دوز ۰/۰۶ mg/kg، به حیوانات تزریق شد و ۵ دقیقه پس از آن **CHA** با دوز ۰/۱۲ mg/kg به حیوانات تزریق و حیوانات ۱۵ دقیقه پس از تزریق **CHA** تحریک و کمیت‌های مختلف اندازه گیری شدند. نتایج به دست آمده از این آزمایش با نتایج حاصل از تزریق **CHA** با دوز ۰/۱۲ mg/kg مقایسه شد.

**تایید بافت شناسی**: پس از پایان هر آزمایش برای اطمینان از قرار داشتن الکتروود در محل مورد نظر، محل الکتروود توسط جریان الکتریکی مستقیم با شدت یک آمپر به مدت ۸ ثانیه تخریب می شد. پس از آن مغز حیوانات خارج و در محلول فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. بعد از یک هفته از محل الکتروود برش گیری به عمل آمد تا محل الکتروود مشخص گردد. فقط داده های حاصل از حیواناتی که الکتروود آنها در موقعیت مناسب قرار داشت، مورد استفاده قرار می گرفت.

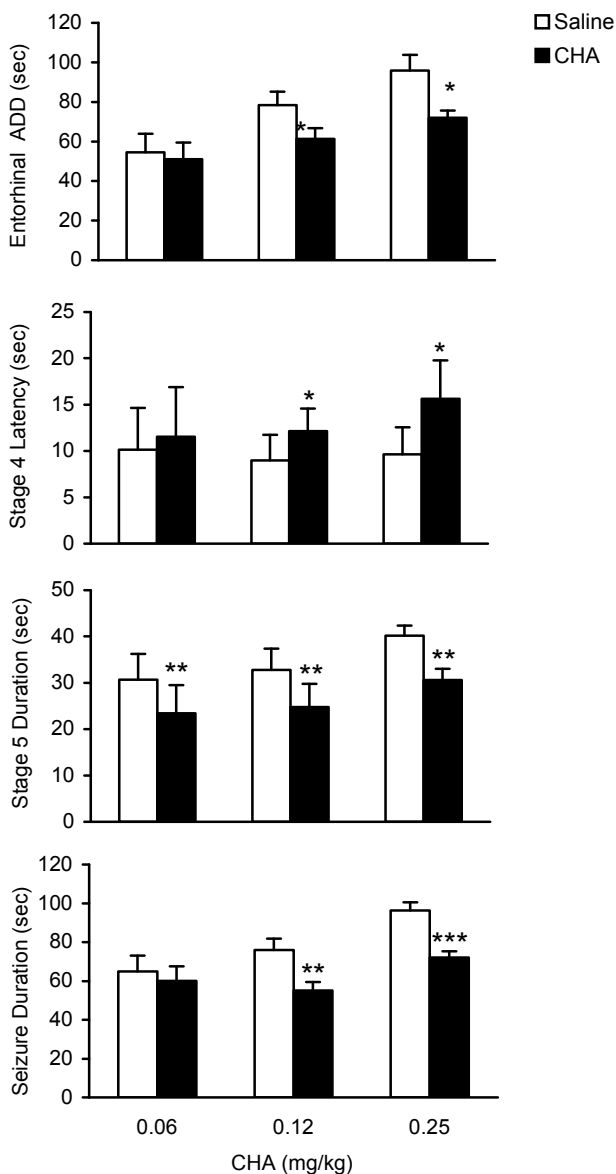
**روش تجزیه و تحلیل اطلاعات**: برای مقایسه تأثیر دوزهای مختلف **CHA** و **CPT** بر کمیت‌های تشنج از آزمون **ANOVA** یک طرفه و آزمون **Tukey** استفاده شد. با استفاده از آزمون **t** - زوجها هر یک از کمیت‌ها با کنترل مربوطه مقایسه شدند. همچنین برای مقایسه کمیت‌های به

دندانپزشکی در سطح مجسمه کمک کند. بعد از آن، پینه‌های متصل به الکتروودها داخل مادگی سوکت مخابراتی قرار داده می شد و سوکت بوسیله سیمان دندانپزشکی روی سطح مجسمه محکم می گردید.

یک هفته بعد از جراحی، حیوانات با شدت جریان آستانه تحریک می شدند. برای به دست آوردن شدت آستانه، ابتدا حیوان توسط جریانی با شدت (۱۰  $\mu$ A) تحریک می شد. اگر این شدت جریان برای ایجاد امواج تخلیه متعاقب کافی بود و این امواج حداقل به مدت ۵ ثانیه ثبت می گردید، به عنوان جریان آستانه در نظر گرفته می شد. در غیر اینصورت، بتدریج شدت جریان هر بار ۱۰ میکروآمپر، با فواصل ۵ دقیقه‌ای افزایش می یافت تا اینکه اولین تخلیه‌های متعاقب ثبت می شدند و شدت آستانه به دست می آمد. سپس حیوانات هر ۲۴ ساعت یکبار با همین شدت جریان تحریک می شدند تا کیندل شوند و ۵ مرحله تشنج را نشان دهند. مراحل حمله تشنجی در مدل کیندلینگ عبارتند از: مرحله ۱: حرکات دهان و صورت، مرحله ۲: تکان دادن سر به طرف بالا و پایین، مرحله ۳: کلونوس یک اندام جلویی که در سمت مخالف ناحیه تحریک شده می باشد. مرحله ۴: ایستادن روی دو پای عقبی همراه با کلونوس دو اندام جلویی، مرحله ۵: ایستادن روی دو پا، از دست دادن تعادل و به زمین خوردن.

بعد از پنج بار مشاهده مرحله ۵ تشنج آزمایشهای مربوط به تزریق دارو انجام می گرفت. کمیت‌هایی که پس از هر بار تحریک حیوان ثبت و اندازه گیری می شدند عبارتند از: مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (**ADD: Entorhinal cortex afterdischarge**)، زمان تأخیری بین تحریک الکتریکی تا شروع مرحله ۴ تشنج (**S4L: Stage 4 Latency**)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (**S5D: Stage 5 duration**)، مدت زمان حمله تشنجی (**SD: Seizure Duration**)، بجز کمیت اول که

[F(۲ و ۲۱) = ۲/۴۳, P = ۰/۱]



شکل ۱- اثر تزریق CHA (۰/۰۶، ۰/۱۲، و ۰/۲۵ mg/kg) به صورت IP، بر ADD ثبت شده از قشر انتورینال، زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S4L)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S5D) و مدت زمان حمله تشنج (SD). حیوانات در زمان ۱۵ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات برای دوزهای ۰/۰۶، ۰/۱۲ و ۰/۲۵ mg/kg CHA، به ترتیب ۶، ۷ و ۱۰ سر می‌باشد. \* نشان دهنده  $P < 0.05$ ، \*\* نشان دهنده  $P < 0.01$  و \*\*\* نشان دهنده  $P < 0.001$  در مقایسه با حالت کنترل (تزریق سالین) با استفاده از آزمون t-زوجها می‌باشد.

دست آمده از گروهی که CHA دریافت کرده بودند با گروهی که CHA همراه با CPT دریافت کرده بودند، از آزمون t-غیرزوجها استفاده گردید.

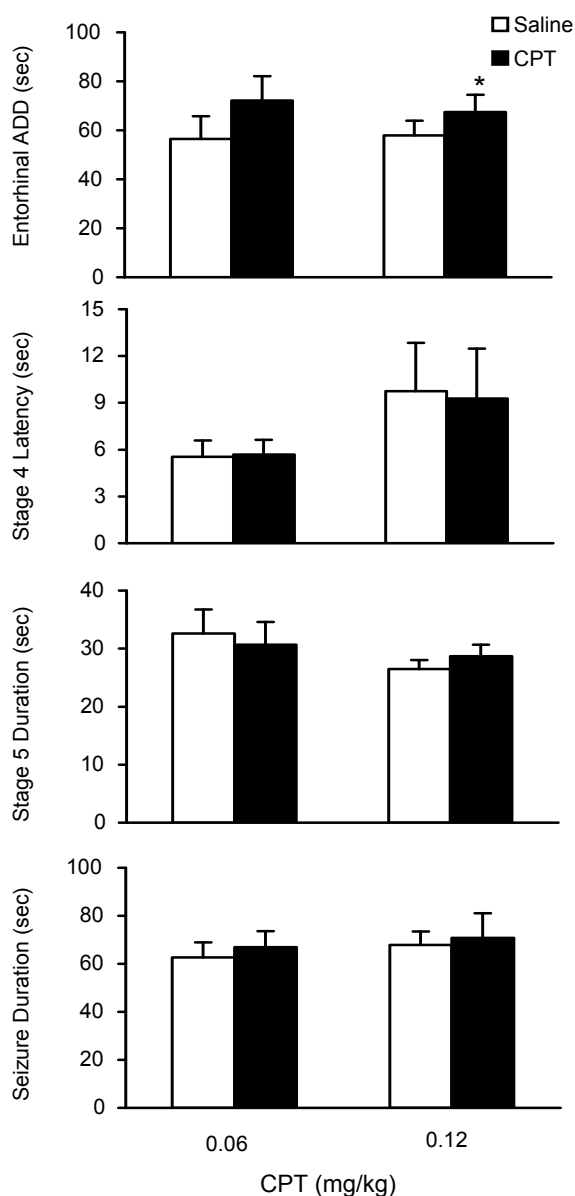
## نتایج

نتایج تزریق داخل صفاقی CHA: در گروه اول ۱۵ دقیقه پس از تزریق دوزهای مختلف CHA (۰/۰۶، ۰/۱۲ و ۰/۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت IP، حیوانات تحریک شده و کمیت‌های تشنجی اندازه‌گیری گردید. ۲۴ ساعت قبل از تزریق دارو به همان حیوانات به عنوان گروه کنترل سالین تزریق شد. سالین هیچ تغییری در کمیت‌های تشنجی ایجاد نکرد.

در این آزمایش تزریق CHA با دوزهای ۰/۱۲ mg/kg و ۰/۲۵ mg/kg، باعث کاهش معنی‌داری در مدت زمان امواج تخلیه متعاقب ثبت شده از قشر انتورینال (E-ADD) گردید (شکل ۱). آزمون ANOVA یک طرفه نشان داد که این اثر وابسته به دوز می‌باشد [F(۲ و ۲۱) = ۵/۲۳, P < ۰/۰۱].

زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S4L) با تزریق دوزهای ۰/۱۲ mg/kg و ۰/۲۵ mg/kg به طور معنی‌داری افزایش یافت (شکل ۱). و براساس آزمون ANOVA یک طرفه این اثر وابسته به دوز نمی‌باشد [F(۲ و ۲۱) = ۳/۷۸, P < ۰/۰۴]. همچنین تمامی دوزها باعث کاهش معنی‌داری در مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S5D) شدند (شکل ۱). بر اساس آزمون ANOVA یک طرفه این اثر وابسته به دوز نمی‌باشد [F(۲ و ۲۱) = ۰/۴, P = ۰/۸].

مدت زمان مرحله حمله تشنج (SD) نیز در اثر تزریق دوزهای ۰/۱۲ mg/kg و ۰/۲۵ mg/kg به طور معنی‌داری کاهش یافت (شکل ۱). آزمون ANOVA یک طرفه نشان داد که این اثر وابسته به دوز نمی‌باشد



نتایج تزریق داخل صفاقی CPT: در گروه دوم ۱۵ دقیقه پس از تزریق دوزهای مختلف CPT (۰/۰۶ و ۰/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی، حیوانات تحریک شده و کمیت‌های تشنجی اندازه‌گیری گردید.

برای مقایسه هر یک از کمیت‌ها با کنترل مربوطه از آزمون t-زوجها استفاده شد. نتایج حاصله نشان داد که تزریق CPT با دوز ۰/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش معنی دار در ADD ثبت شده از قشر انتورینال شد. آزمون ANOVA یک طرفه نشان داد که افزایش کمیت ADD ثبت شده از قشر انتورینال وابسته به دوز می‌باشد [P=۰/۰۴، F(۱و۱۱)=۰/۶۳]. دوز ۰/۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم تغییر معنی داری در کمیت ADD ایجاد نکرد.

از طرفی آزمون ANOVA یک طرفه نشان داد که هیچگونه اختلاف معنی داری در کمیت‌های S4L، [P=۰/۰۵، F(۱و۱۱)=۰/۳۸، S5D، [F(۱و۱۱)=۲/۶۳، P=۰/۱۳]، SD و [F(۱و۱۱)=۰/۲۷، P=۰/۰۶] به دنبال تزریق دوزهای مختلف CPT ایجاد نگردید (شکل ۲).

نتایج تزریق داخل صفاقی CPT همراه با CHA: در این آزمایش ابتدا CPT، با دوز ۰/۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم و بعد از ۵ دقیقه CHA با دوز ۰/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم به حیوانات تزریق شد. ۱۵ دقیقه پس از تزریق CHA، حیوانات تحریک و تمامی کمیت‌های تشنجی اندازه‌گیری شدند. داده‌های به دست آمده با گروهی که فقط CHA با دوز ۰/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم را دریافت کرده بودند با استفاده از آزمون t-غیرزوجها مقایسه گردید.

نتایج حاصله نشان داد که CPT می‌تواند اثرات کاهش‌دهنده CHA بر ADD، S5D، SD و اثر افزایشی آن بر S4L را حذف نماید (شکل ۳).

شکل ۲- اثر تزریق CPT، ۰/۰۶ و ۰/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (ADD) ثبت شده از قشر انتورینال، زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S4L)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S5D) و مدت زمان حمله تشنج (SD). حیوانات ۱۵ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر دو گروه ۶ سر می‌باشد. \* نشان دهنده  $P < 0.05$  در مقایسه با حالت کنترل (تزریق سالین) با استفاده از آزمون t-زوجها می‌باشد.

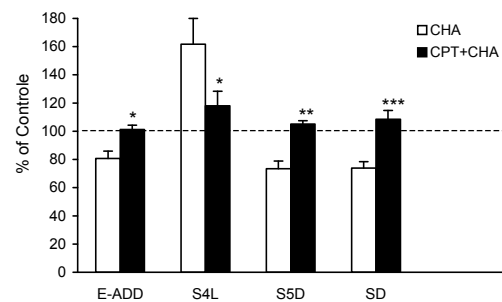
آنالوگهای آدنوزین را به فعالیت گیرنده‌های A1 نسبت می‌دهند.

در تحقیقات گذشته نشان داده شده است که ۱۵ دقیقه پس از تزریق CHA حداکثر اثر ضد تشنجی این دارو بوجود می‌آید. لذا در این تحقیق نیز زمان ۱۵ دقیقه انتخاب شد [۱۸]. در این تحقیق از CHA به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی A1 استفاده شد. هر چند که CHA محلول در آب می‌باشد. اما نشان داده شده که پس از تزریق داخل صفاقی وارد سیستم اعصاب مرکزی می‌شود [۲۷] و می‌تواند گیرنده‌های آدنوزینی A1 مناطق مختلف مغز را فعال نماید [۲۹،۲۸]. لذا در این تحقیق نیز بخشی از اثرات مهاري CHA ممکن است به علت فعالیت گیرنده‌های A1 قشر انتورینال باشد.

ثبت از قشر انتورینال نشان داد که به دنبال تزریق داخل صفاقی CHA، اثر مهاري در فعالیت نورونهای این ناحیه دیده می‌شود. به طوریکه CHA با دوزهای ۰/۱۲ و ۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به‌طور معنی‌داری مدت زمان امواج تخلیه متعاقب قشر انتورینال را کاهش داد.

نتایج حاصله نشان داد که کمیت S4L پس از تزریق CHA با دوزهای ۰/۱۲ و ۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بطور معنی‌داری افزایش یافت و از آنجا که کمیت S4L نشان دهنده زمان لازم برای عمومی شدن تشنج است، طولانی شدن این مرحله بعد از تزریق دارو نشان دهنده تأخیر در ایجاد تشنج عمومی است.

کاهش مدت زمان مرحله ۵ حمله و مدت زمان مرحله حمله تشنجی (SD) نیز نشان دهنده این نکته است که مهار نورونهای مغز پس از تزریق CHA، از گسترش بیش از حد امواج تشنجی از قشر انتورینال جلوگیری کرده است. هیچ یک از دوزهای تزریق شده تغییری در مرحله حمله بوجود نیاورد. از اینرو می‌توان این احتمال را مطرح کرد که در مرحله‌ای که تشنج عمومی شده است، علاوه بر سیستم



شکل ۳- کاهش اثرات CHA برمدت زمان امواج تخلیه متعاقب (ADD) ثبت شده از قشر انتورینال، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (S5D)، مدت زمان مرحله حمله تشنج (SD) و افزایش اثرات CHA بر زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (S4L)، با تزریق CPT. پنج دقیقه قبل از تزریق CHA با دوز ۰/۱۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، CPT با دوز ۰/۰۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. حیوانات ۱۵ دقیقه بعد از تزریق، تحریک شدند. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین و بر حسب ثانیه نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات ۶ سر می‌باشد. \* نشان دهنده  $P < 0.05$ ، \*\* نشان دهنده  $P < 0.01$  و \*\*\* نشان دهنده  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه CHA با استفاده از آزمون t - غیرزوجها می‌باشد.

## بحث

بررسی اثر تزریق داخل صفاقی CHA، بر کیندلینگ قشر انتورینال نشان داد که این ماده دارای اثرات مهاري بر کمیت‌های تشنجی می‌باشد.

مشاهده شده که تزریق داخل صفاقی [۱۷،۲۰] آگونیست‌های آدنوزین موجب مهار تشنجهای ناشی از کیندلینگ و تزریق آنتاگونیست‌های آن [۲۳،۲۲،۲۱] باعث تقویت و تسریع این تشنجهای می‌گردند. با توجه به این نکته که تزریق آگونیست اختصاصی گیرنده آدنوزینی A2 بر تشنج ناشی از کیندلینگ تأثیری نداشته [۲۴] و همچنین تزریق آگونیست آدنوزین در بعضی از نقاط مغز که فاقد گیرنده A1 هستند مانند Entopeduncular، اثری بر تشنج ناشی از تحریک الکتریکی ندارد [۲۵] اثرات ضد تشنجی

آدنوزینی، سیستمهای دیگری نیز در مهار تشنج نقش دارند. در این تحقیق برای پی بردن به نقش آدنوزین درونزاد در مغز، CPT به تنهایی به صورت داخل صفاقی تزریق شد. CPT در دوز ۰/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم، باعث افزایش معنی داری در مدت زمان امواج تخلیه متعاقب آمیگدال و قشر اتورینال شد و بر سایر کمیت‌های تشنجی اثر معنی داری نداشت و دوز ۰/۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم هیچ تأثیر معنی داری بر کمیت‌های تشنجی نداشت. افزایش ADD به دنبال تزریق داخل صفاقی CPT نشان می‌دهد که آدنوزین درون زا در برخی نواحی مغز به عنوان یک عامل محافظت کننده عمل می‌کند و این نکته را که آدنوزین یک ماده ضد تشنجی درونزاد در مغز می‌باشد [۳۱، ۳۰] را تأیید می‌کند.

برای تأیید این موضوع که اثرات ضد تشنجی آدنوزین از طریق گیرنده‌های A1 انجام می‌شود، CPT به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A1، ۵ دقیقه قبل از تزریق CHA، به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. نتایج این آزمون نشان داد که در این حالت اثرات ضد تشنجی CHA بروز نمی‌کند. حذف اثرات ضد تشنجی در این حالت نشان دهنده اشغال گیرنده‌های A1 توسط CPT است که قبل از CHA تزریق شده است. بنابراین نتیجه این مرحله از آزمایشها مؤید این موضوع است که CHA از طریق

گیرنده‌های آدنوزینی A1 اثرات خود را اعمال کرده است. از طرفی با توجه به اینکه آدنوزین و آنالوگهایش پس از تزریق دارای اثرات جانبی (مانند دپرسیون تنفسی، کاهش فشار خون، افت دمای بدن، آرام‌بخشی و شل‌کنندگی عضلات) نیز می‌باشند. لذا ممکن است این احتمال مطرح شود که اثر ضد تشنجی آنها ناشی از اثر غیر مستقیم این عوامل باشد. اما مشاهده شده که حداکثر کاهش فشار خون زمانی دیده می‌شود که هنوز اثرات ضد تشنجی دیده نشده است. از طرفی، عوامل کاهنده فشار خون دارای اثرات ضد تشنجی نیستند. دوره اثرات ضد تشنجی آدنوزین با اثرات شل‌کنندگی عضلات نیز یکسان نمی‌باشد. همچنین دیده شده که حتی با ثابت نگهداشتن دمای بدن نیز، آنالوگهای آدنوزین اثرات ضد تشنجی خود را نشان می‌دهند، به علاوه، کافئین هم دمای بدن را کاهش می‌دهد و هم بر شدت تشنج می‌افزاید [۳۰]. لذا این اثرات جانبی را نمی‌توان در بروز اثرات ضد تشنجی آنالوگهای آدنوزین دخیل دانست.

بنابراین نتایج حاصل از این تحقیق مؤید اثرات ضد تشنجی آگونیستهای گیرنده‌های آدنوزینی A1 در مدل صرعی کیندلینگ می‌باشد، ولی برای این که مشخص شود که این اثرات از طریق چه نواحی از مغز انجام می‌شود به کارهای بیشتری نیاز است.

## منابع

- [1] Andreoli T.E., Carpenter C.C.J., Plom F., Smith L.H., Epilepsy., In: *Cecil essentials of medicine*, W.B. Saunders philadelphia, 1996.
- [2] Kelly M.E., The kindling model of temporal lobe epilepsy. In: *Neuropharmacology Methods in Epilepsy Research*. Peterson S.L., Albertson T.E., (eds.) CRC Press, New York, pp. 41-74, 1998.
- [3] Krous J.K., Sensitization phenomena in psychiatric illness: Lessons from the kindling model. *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* 12: 328-355 (2000).
- [4] Abel M.S., McCandless D.W., The kindling model of epilepsy. In: Boulton A., Baker G., Butterworth R., (eds.) *Neuromethods: Animal Models of Neurological Disease*,

- vol.22, Human press, Totowa. pp. 153-166, 1992.
- [5] Simonato M., Varani K., Muzzolini A., Bianchi C., Beani L., Borea P.A., Adenosine A1 receptors in the rat brain in the kindling model of epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 265: 121-124, 1994.
- [6] Du F., Schwarcz R., Tamminga C.A., Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. *Am. J. Psychiat.*, 152: 826-840, 1995.
- [7] Du F., whetsell Wo. Jr., Abou khalil B., Blumenkopf B., Lothman E.W., Schwarcz R., Preferential neuronal loss in layer III of the entorhinal cortex in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.*, 16: 223-233, 1993.
- [8] Kalviainen R., Salmenpera T., Partanen K., Vainio P., Riek kinenp., Pitkanen A., MRI volumetry and T2 relaxometry of the amygdala in newly diagnosed and chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.*, 28: 39-50, 1997.
- [9] Pitkanen A., Tuunanen J., Kalviainen R., Partanen K., Salmenpera T., Amygdala damage in experimental and human epilepsy. *Epilepsy Res.*, 328: 233-253, 1998.
- [10] Spencer S.S., Spencer D.D., Entorhinal – hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 35: 721-727, 1994.
- [11] Scharfman H.E., Goodman J.H., Du F., Schwarcz R., Chronic changes in synaptic responses of entorhinal and hippocampal neurons after amino – oxyacetic acid (AOAA) induced entorhinal cortical neuron loss. *J. Neurophysiol.*, 80:3031-3046, 1998.
- [12] Alasvand Zarasvand M., Mirnajafi-Zadeh J., Fathollahi Y., Palizvan M.R., Anticonvulsant effect of bilateral injection of N6-cyclohexyladenosine into the CA1 region of the hippocampus in amygdala – kindled rats. *Epilepsy Res.*, 47: 141-149, 2001.
- [13] Brundege Y.M., Dunwiddie T.V., Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv. Pharmacol.*, 39: 353-391, 1997.
- [14] Dunwiddie T.V., Adenosine and suppression of seizures. In: *Jaspers Basic Mechanisms of the Epilepsies*, vol. 79: edited by Delgado – Escueta A.V., Wilson W.A., Olsen R.W., porter R.J., philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1001-1010, 1999.
- [15] Machsdo – Viero R., Lara DR., Souza DO., Kapczinski F., Purinergic dysfunction in mania : an integrative model. *Med. Hypotheses*, 58 (4) : 297-304, 2002.
- [16] Tohyama M., Takatsuji K., *Atlas of Neuroactive Substances and Their Receptors in the Rat*. Oxford University press, 1998.
- [17] Pourgholami M.H., Mirnajafi-zadeh J., Behzadi J., Effect of intraperitoneal and intrahippocampal (CA1) 2-chloroadenosine in amygdaloid kindled rats. *Brain Res.*, 751: 29-264, 1997.
- [18] Mirnajafi-Zadeh J., Fathollahi Y., Pourgholami M.H., Intraperitoneal and intra amygdala N6-cyclohexyladenosine suppress hippocampal kindled seizures in rats. *Brain Res.*, 858: 48-54, 2000.
- [19] Paxinos G., Watson C., *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, California, 1986.
- [20] Ault B., wang C.M., Adenosine inhibits epileptiform activity arising in hippocampal area CA3. *Br. J. Pharmacol.*, 87: 695-793, 1986.
- [21] Dunwiddie T.V., Endogenously released adenosine regulates excitability in the in vitro hippocampus. *Epilepsia*, 21: 541-548, 1980.
- [22] Scharfman H.E., Hyperexcitability of entorhinal cortex after application of aminooxyacetic acid (AOAA) to layer III of the rat entorhinal cortex invitro. *J. Neurophysiol.*, 76: 2986-3001, 1996.
- [23] Homes K.H., Bilkey D.K., Lavery R., The infusion of an NMDA antagonist into perirhinal cortex suppresses amygdala – kindled seizures. *Brain Res.*, 587: 285-290, 1992.
- [24] Amaral D.G., Witter M.P., Hippocampal formation. In: *The Rat Nervous System*, Ed.



- Paxions G., Academic Press, San Diego, pp. 443-493, 1995.
- [25] Sherburne E., Curtis R.L., Disorders of brain function. In: Porth C.M. (ed), *Pathophysiology*, J.B. Lippincott, London, pp. 929-968, 1990.
- [26] Katims J., Annau Z., Snyder S.H., Interactions in the behavioral effects of methylxanthines and adenosine derivatives. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 227: 167-173, 1983.
- [27] Fredholm B.B., Abbracchio M.P., Burnstock G., Daly J.W., Harden T.K., Jacobson K.A., Leff P., Williams M., Nomenclature and classification of purinoceptors. *Pharmacol. Rev.*, 46: 143-156, 1994.
- [28] Brass K.M., Newby A.C., Wilson V.S., Snyder S.H., Adenosine containing neurons in the brain localized by immunocytochemistry. *J. Neurosci.*, 6: 1952-1961, 1986.
- [29] Dracunow M., Purinergic mechanisms in epilepsy. *Prog. Neurobiol.*, 31: 85-108, 1988.
- [30] Dracunow M., Adenosine: the brain's natural anticonvulsant? *Trends Pharmacol. Sci.*, 4: 128-130, 1986.