بررسی نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و ویتامین E بر تشنج القا شده با پنتیلن تترازول در موش‌های صحرایی نر بالغ

قاسم فروتن[1]، دکتر مرتضی بخشش[1]، دکتر محمدرضا پالیزوان[1]

۱. گروه فیزیولوژی ، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک

توسعه پرستاری در سلامت/ دوره یازدهم/ شماره ۱/ بهار و تابستان ۱۳۹۹

چکیده

مقدمه: تاثیر ویتامین E به عنوان یک ماده ی ضدتشنج بر روی عملکرد کانالهای پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات (ATP) که نقش واسطه ای آنها در بالابردن آستانه ی تشنج مورد توجه است در این تحقیق ارزیابی گردید.

روش ها: در این مطالعه تجربی۳۶ سر موش نر بالغ نژاد ویستار ($200\text{-}250gr$) به طور تصادفی به شش گروه تقسیم بندی شدند. گروه کنترل برای ایجاد تشنج پنتیلن تترازول یا PTZ ($60mg/kg$) داخل صفاقی دریافت نموده و به سایر گروهها نیم ساعت قبل از ایجاد تشنج با PTZ ویتامین E ، دیازوکساید و پنج هیدروکسی دکانوئیک اسید($5HD$) و یا ترکیب آنها بسته به نام گروه تزریق گردید.

یافته ها: آنالیز انووا یک طرفه نشان داد دو گروه تحت درمان با ویتامین E و دیازوکساید در مقایسه با گروه کنترل به صورت معنی داری در کنترل تشنج نقش داشتند. گروهی که هردو را به صورت توام دریافت نموده بود نیز در کنترل تشنج در مقایسه با گروه کنترل نقش داشت اما در مقایسه با گروه ویتامین E و گروه دیازوکساید تغییر معنی داری نشان نداد. مقایسه ی گروههای $E,Diaz$ و $E,5HD$ با گروه کنترل تغییر چشمگیری را در افزایش آستانه ی تشنج توسط ویتامین E چه در حضور مهارکننده و چه بازکننده ی کانال K_{ATP} نشان نداد.

نتیجه گیری: نتایج این پژوهش نشان میدهد که ویتامین E و دیازوکساید که در هر سه فاز $S2L$($Stage\ 2\ latency$) ، $S5L$($Stage\ 5\ latency$) و $S5D$($Stage\ 5\ duration$) نسبت به گروه کنترل تغییر زمان معنا داری ایجاد کرده بودند دارای تاثیر ضد تشنجی هستند، اما ارتباط مستقیم با کانالهای K_{ATP} را تایید نکرده است.

واژه های کلیدی: تشنج، ویتامین E ، کانالهای پتاسیمی حساس به ATP ، پنتیلن تترازول

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اراک
Email:G_frootan@yahoo.com

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]

مقدمه

صرع یکی از مهمترین اختلالات عصبی در سرتاسر جهان است و یک اختلال نورولوژیک پیچیده است که اغلب توسط فعالیت های عصبی غیر نرمال مشخص می شود. علایم کلینیکی صرع شامل تکانه های تشنجی، از دست رفتن آگاهی، تخریب حافظه و اختلالات حسی می باشد(۱). شیوع آن در دنیا حدود یک درصد است(۲). با وجود داروهای ضدصرع این بیماری همچنان در یک سوم موارد کنترل نشده باقی مانده است(۳). اکثریت این داروها در دو دسته فارماکولوژیک قرارمیگیرند: آنهایی که کانالهای ولتاژی سدیمی و کلسیمی را تعدیل میکنند و آنهایی که رهایش واسطه های شیمیایی را تعدیل می نمایند(۳). در اینجا نیاز به یک داروی جدید با مکانیسم فارماکولوژیک نوین برای مقابله با صرع مقاوم اهمیت می یابد. در جوامع علمی امروز با توجه به اهمیت نقش پتاسیم در پتانسیل غشا و تاثیر آن در آستانه تحریک پذیری سلولها استفاده فارماکولوژیک ازکانالهای پتاسیمی به عنوان هدف مورد بررسی قرار گرفته است. در میان اینها، کانالهای پتاسیمی حساس به ATP به عنوان ارتباط دهنده فعالیت متابولیک و فعالیت الکتریکی سلول اهمیت بسیار بیشتری در ارتباط با بیماری صرع پیدا کرده است(۳). شناخت اختصاصی و هرچه بیشتر کانالهای K_{ATP} دخیل در کنترل صرع می تواند ما را به سوی عرضه داروهای هر چه اختصاصی تر با کمترین عوارض جانبی و حداقل تداخل با سایر ارگان های بدن هدایت نماید. از طرفی تاثیر ویتامین E در فعالیت این نوع از کانالهای پتاسیمی در مطالعات گذشته در بیماریهای ایسکمیک قلبی مورد بررسی قرار گرفته است(۴). همچنین اثرات ضد تشنجی ویتامین E در مطالعات دیگری مشاهده گردیده است(۵). اما ماهیت این تاثیرات و مکانیسم تعامل آن با کانالهای K_{ATP} در مغز و مشخصاً در بیماری صرع تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است. در این مطالعه با تداخل توام عوامل موثر بر فعالیت کانالهای K_{ATP} و ویتامین E ، ماهیت تاثیر این ویتامین در بیماری صرع و اثر هم افزایی این عوامل مورد بررسی قرار گرفته است. کانالهای پتاسیمی دسته ای از کانالهای غشای سلولی هستند که یون مثبت پتاسیم را با توجه به گرادیان غلظتی از غشا عبور می دهند. گوناگونی این کانالها به راههای مختلفی که باعث باز شدن آنها می شود برمیگردد(۶). برخی در پاسخ به لیگاند، برخی با تغییر ولتاژ و بعضی در پاسخ به محرکی خاص فعال می گردند(۶). کانالهای K_{ATP} یک دسته از کانالهای لیگاندی پتاسیمی محسوب می شوند که با افزایش سطح ATP در داخل سلول مهار می شوند. این کانالها کمپلکسی از زیرواحد $K\ ir\ 6/0$ که از اعضای خانواده ی کانالهای درونسوی اصلاحی و زیرواحد گیرنده ی سولفونیل اوره یا SUR می باشند(۷). از آنجایی که این کانالها فعالیت متابولیک سلول را به فعالیت الکتریکی آن مرتبط و متصل می کنند، نقش های مهمی را در عملکردهای مختلف سلولها به عنوان حسگر داخل سلولی ATP و ADP خصوصا در سلولهای تحریک پذیر و مشخصا نورونها ایفا میکنند(۳).

یکی از محلهای عمده تمرکز کانالهای K_{ATP} میتوکندری است. عدم کارکرد درست میتوکندری در سمیت ناشی از تحریک گلوتامات موثر دانسته شده است(۸). افزایش کلسیم در سیتوپلاسم به دنبال فعال شدن گیرنده ی $NMDA$ گلوتامات باعث ورود این یون به داخل میتوکندری از طریق یونیپورتر $Na\text{-}Ca$ می گردد(۹). زمانی که غشای میتوکندری با ورود کلسیم دپولاریزه میگردد فرایند فسفوریلاسیون اکسیداتیو آن مختل شده که منجر به تهی سازی ذخایر ATP می گردد(۱۰). از طرفی تورم میتوکندری باعث پاره شدن غشا و آزاد شدن پروتئینهای پروآپوپتوتیک می شود(۱۱). ورود کلسیم آزادشده از میتوکندری به علاوه کلسیم سیتوپلاسم عامل $overload$ کلسیم و هدایت به سمت مرگ سلولی می شود(۱۲). مطالعات نشان داده است که فعال شدن کانالهای K_{ATP} میتوکندریایی در هنگام ایسکمی تجمع کلسیم در میتوکندری را کم می کند(۱۳).

کانالهای K_{ATP} همچنین در پایانه های پیش و پس سیناپسی نورونهای نقاط مختلفی از مغز مستقرند و کارشان بوسیله ی موقعیت متابولیک نورون تنظیم میشود. سطح پایین ATP باعث بازشدن اینها و در نتیجه هیپرپلاریزاسیون سلول

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]

میشود(۱۴). مطالعات فارماکولوژیک زیادی نشان داده اند که این کانالها نقش مهمی در تنظیم آستانه ی تشنج در چندین مدل *in vivo* و *in vitro* بازی کرده اند(۱۵).

ویتامین E ترکیبی از دو مولکول متناظر توکوفرول و توکوترینول بوده که هر یک دارای چهار ترکیب گوناگون بوده که با حروف یونانی آلفا، بتا، گاما و دلتا نامگذاری می شوند(۱۶). همه ی هشت ایزوفرم توسط گیاهان از هموجنتسیک اسید (*homogentisic acid*) تولید می شوند(۱۷). این ایزوفرمها قابل تبدیل به یکدیگر نبوده و غیر از الفاتوکوفرول همگی با توجه به نبودن پروتئین ترنسفر به صفرا رفته و از طریق مدفوع دفع می شوند(۱۸). آلفا توکوفرول به عنوان مهمترین و فعال ترین فرم از این هشت ایزوفرم مطرح می باشد و در واقع فرم فعال آن در بدن انسان-*D-alpha-tocopherol* می باشد. ویتامین E با کنترل و کاهش استرس اکسیداتیو در کنترل تشنج به کمک داروهای ضد تشنج (*AEDs*) می آید و همچنین با توجه به اثر خفیف اکسیدانی داروهای ضد تشنج اضافه کردن ویتامین E میتواند ضمن جبران این اثر در کنترل هرچه بیشتر تشنج اثرگذار باشد(۱۹).

در این مطالعه از داروی دیازوکساید به عنوان بازکننده کانالهای K_{ATP} و از داروی ۵-هیدروکسی دکانوئیک اسید (*5HD*) به عنوان مهارکننده این کانالها استفاده شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه ی تجربی حجم نمونه متناسب با معنی‌داری داده‌ها تعداد ۶ موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن بین ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم به روش تصادفی ساده در هر گروه انتخاب شد (۲۰). حیوانات در شرایط استاندارد (دمای ۲۵ درجه و ۱۲ ساعت روشنایی در روز و ۱۲ ساعت تاریکی) در یک بازه یک ماهه تا زمان انجام تزریق و ثبت یافته ها نگهداری شدند. موش‌ها در گروه‌های ۴ یا ۵ تایی در قفس‌های استاندارد نگهداری شده غذا و آب به جز در هنگام آزمایش به شکل آزاد در اختیار آن‌ها قرار گرفت. گروه های شش گانه بدین صورت در نظر گرفته شد:

گروه اول: این گروه که گروه کنترل این مطالعه بوده است شامل آن دسته از حیوانات است که بدون دخالت سایر عوامل به وسیله *PTZ* با دوز *60mg/kg* به صورت حاد تشنجی شده اند.

گروه دوم: موش هایی که تحت تزریق ویتامین E نیم ساعت قبل از تزریق *PTZ* قرار گرفته اند.

گروه سوم: موشهایی که تحت تزریق *5-HD* نیم ساعت قبل از تزریق *PTZ* قرار گرفته اند.

گروه چهارم: موشهایی که تحت تزریق دیازوکساید نیم ساعت قبل از تزریق *PTZ* قرار گرفته اند.

گروه پنجم: موشهایی که ویتامین E و دیازوکساید نیم ساعت قبل از تزریق *PTZ* گرفته اند.

گروه ششم: موشهایی که تحت تزریق ویتامین E و *5-HD* نیم ساعت قبل از تزریق *PTZ* قرار گرفته اند.

مطابق دستورات کاتالوگ داروها غیر از *PTZ* که از سرم فیزیولوژی جهت حل کردن آن استفاده گردید، از دی متیل سولفوکساید (*DMSO*) به عنوان حلال سایر داروها استفاده شد. جهت کاهش آزار و تحریک حیوان و نیز رعایت استاندارد تزریق در حیوانات آزمایشگاهی محلول نهایی قابل تزریق کمتر از یک سی سی آماده و با استفاده از سرنگ انسولین به صورت داخل صفاقی به حیوان تزریق شد. مطابق مطالعات مشابه گذشته سه متغیر مهم بروز رفتار تشنجی در بازه ی زمانی سی دقیقه ای مورد ارزیابی و ثبت زمان قرار گرفته است. زمان اول جهت ثبت مرحله ی *S2L* ، زمان دوم برای ثبت رسیدن به مرحله ی *S5L* و زمان سوم جهت محاسبه ی طول مرحله پنجم تشنج یا *S5D*. مطابق با مطالعات قبلی دوز *60mg/kg* پنتیلن تترازول جهت ایجاد تشنج حاد و بررسی آن برای حیوانات در نظر گرفته شد(۲۱) و رفتار حیوان تا نیم ساعت پس از تزریق پنتیلن تترازول مورد مشاهده قرار گرفته(۲۲) و واکنش های هر حیوان بر اساس معیار زیر به عنوان مراحل تشنج حاد تعریف و توسط کرنومتر دیجیتالی با قابلیت ثبت سه زمان مختلف (برای ثبت هر سه مرحله تشنج حاد) ثبت گردید:

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]

مرحله‌ی صفر: عدم پاسخ، مرحله‌ی اول: انقباض عضلات صورت و گوش‌ها، مرحله‌ی دوم: موج انقباضی بدن، مرحله‌ی سوم: پرش‌های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا، مرحله‌ی چهارم: افتادن به پهلو و مرحله‌ی پنجم: افتادن به پشت و حملات عمومی و تونیک و کلونیک

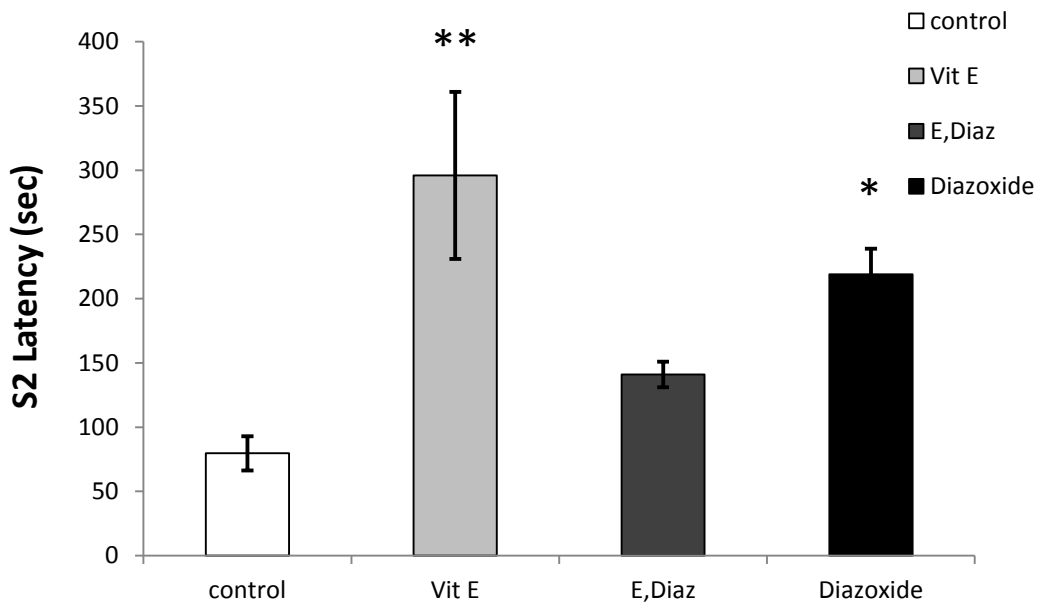
محاسبات آماری

در این تحقیق با استفاده از نرم افزار *SPSS* داده‌ها در گروه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی نتایج حاصل از اثرات داروهای مختلف در گروههای مورد بررسی از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه استفاده شد. هنگامی که آنالیز واریانس اختلاف معنی‌دار را نشان می‌داد، بسته به برابری یا نابرابری واریانسها برای مقایسه گروه‌ها از آزمون توکی استفاده شد. داده ها به صورت میانگین ± انحراف از میانگین ارائه گردید. در این تحقیق $P<0.05$ به عنوان ملاک معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مقایسه ی گروه *E,Diaz* ، *E,5HD* و گروههای دیازوکساید و ویتامین E با گروه کنترل نشان داد که ویتامین E در هر سه مرحله با گروه کنترل دارای اختلاف معنی دار است *(S2L 296±65 , S5L 1079±328 , S5D 15±2.3 , $p<0.01$)* از طرفی گروه دیازوکساید در دو مرحله ی اول در قیاس با گروه کنترل معنی دار نبوده *(S2L 162 ± 29 S5L 254±62, $p > 0.5$)* ولی در مرحله ی *S5D* معنی دار بود*(12 ± 1.9, $p < 0.001$)* در حالی که گروه *E,5HD* نسبت به گروه کنترل در هر سه مرحله معنی دار نبود *(S2L 96 ± 7 , S5L 456 ± 58 , S5D 16 ± 4, $p > 0.5$)*. همچنین گروه *E,Diaz* در مقایسه با گروه کنترل جز در مرحله ی *S5L (198 ± 26)* در دو مرحله ی دیگر تغییرات معنی داری را نشان داده است.

(S2L 141 ± 9 , S5D 15 ± 2.2 , $p < 0.5$)



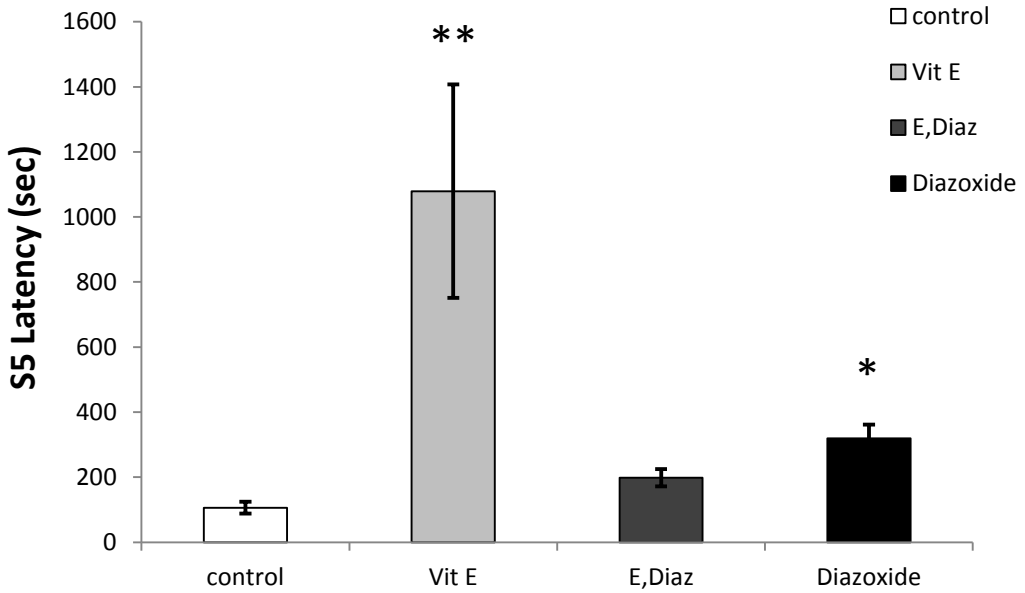
نمودار ۱. مقایسه ی رسیدن به مرحله ی دو تشنج *(S2L)* در گروههای کنترل ، ویتامین *E* ، دیازوکساید و *E,Diaz*

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه $E,Diaz$ با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت $(DF=3 , p=0.602)$ اما بین گروه‌های ویتامین E و دیازوکساید با گروه کنترل اختلاف معنی دار بوده است.

$(DF=3 , p < 0.05 , DF=3 , p<0.01)$ داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردیده است.

$(* p<0.05$ vs control ; $** p<0.01$ vs control$)$



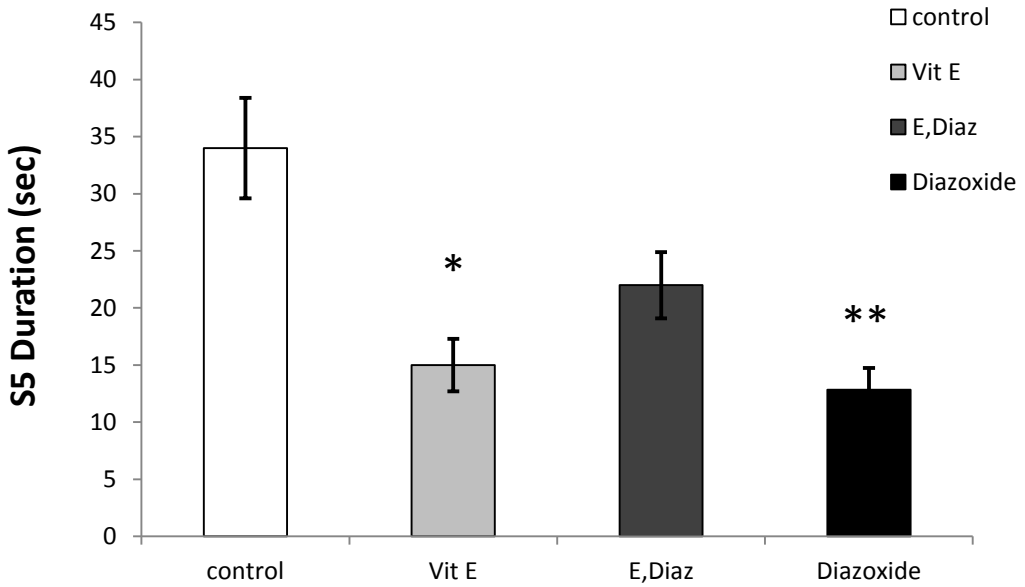
نمودار ۲. مقایسه ی رسیدن به مرحله ی پنج تشنج *(S5L)* در گروههای کنترل ، ویتامین *E* ، دیازوکساید و *E,Diaz*.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه $E,Diaz$ با گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود نداشت $(DF=3 , p=0.979)$ اما بین گروه های دیازوکساید و ویتامین E با گروه کنترل اختلاف معنی دار بوده است

$(DF=3 , p < 0.01 , DF=3 , p<0.05)$ داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردیده است.

$(* p<0.05$ vs control ; $** p<0.01$ vs control$)$

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]



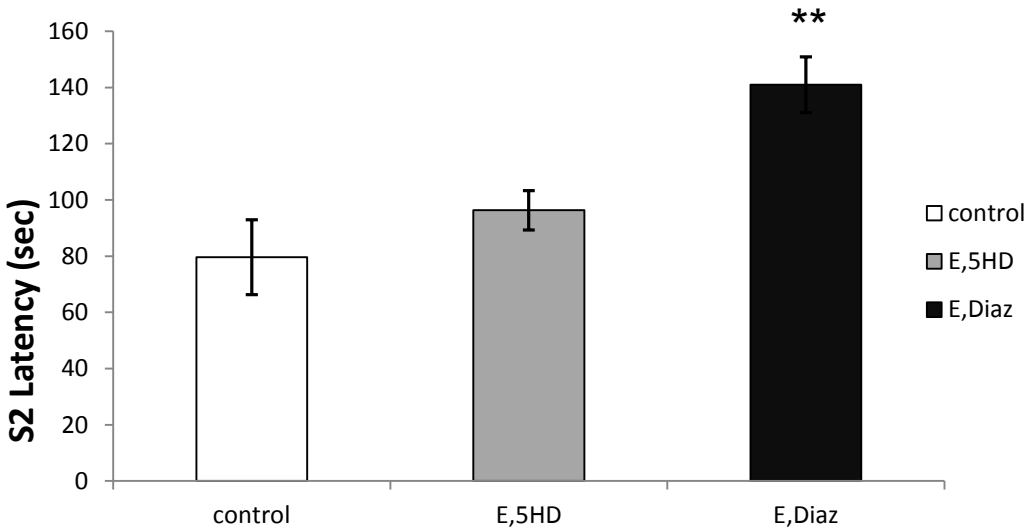
نمودار ۳. مقایسه ی رسیدن به مرحله ی *S5D* در گروههای کنترل ، ویتامین *E* ، دیازوکساید و *E,Diaz*.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین دو گروه ویتامین E و دیازوکساید با گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود داشت. $(DF=3 , p<0.05 , DF=3)$ $(p \leq 0.01)$ ولی اختلاف معنی داری بین گروه *E,Diaz* با گروه کنترل وجود نداشت.$(DF=3 , p=0.073)$ داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردیده است.

$(* p<0.05$ vs control ; $** p<0.01$ vs control$)$ در گام بعدی برای بررسی برهم کنش و ارتباط احتمالی ویتامین E با کانالهای K_{ATP} به مقایسه ی گروه های *E,5HD* و *E,Diazoxide* با گروه کنترل پرداخته شد که ببینیم بلوک شدن و بازشدن کانالها در حضور توام ویتامین E چه تاثیری در روند تشنج خواهد داشت. نتایج بدست آمده حاکی از عدم تفاوت چشم گیر ویتامین E در حضور مهارکننده و فعال کننده ی کانالهای K_{ATP} است بدین صورت که در مرحله ی *S2L* بین گروه کنترل و گروه *E,5HD* اختلاف معنی داری وجود نداشت $(DF=2 , p=0.510)$. از طرفی بین گروه کنترل و گروه *E,Diaz* اختلاف معنی دار بود $(DF=2 , p < 0.01)$. اما در مراحل *S5L* و *S5D* بین گروه کنترل و گروههای *E,5HD* و *E,Diaz* اختلاف معنی داری وجود نداشت $(S5L\ DF=2 , p=0.291 , DF=2 , p=0.911)$. اما در مرحله ی *S5D* تحلیل آماری نشان داد که بین گروه کنترل و گروههای *E,5HD* و *E,Diaz* اختلاف معنی‌داری وجود داشت.

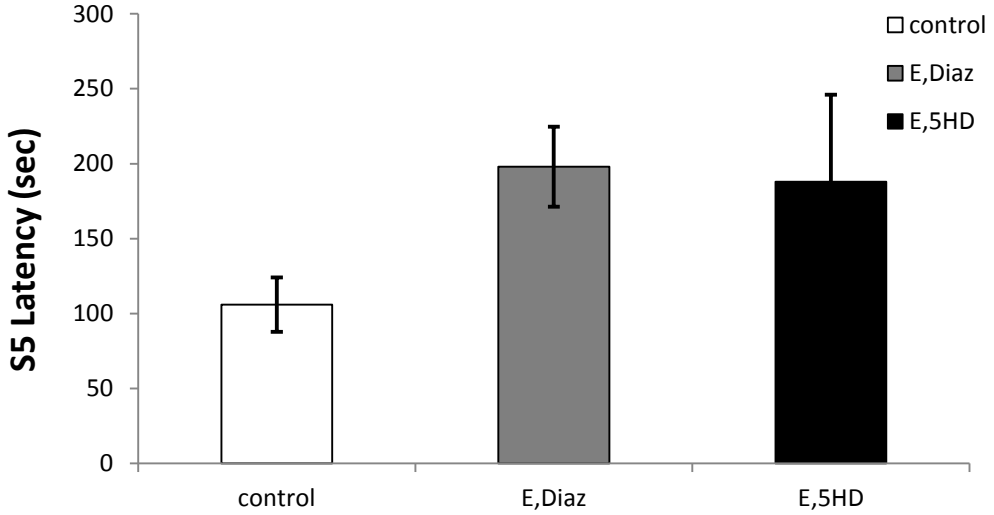
$(S5D\ DF=2,p=0.069,DF=2,p=0.279)$

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]



نمودار ۴. مقایسه ی رسیدن به مرحله ی *S2L* در گروههای *E,5HD* و *E,Diaz* در مقایسه با گروه کنترل.

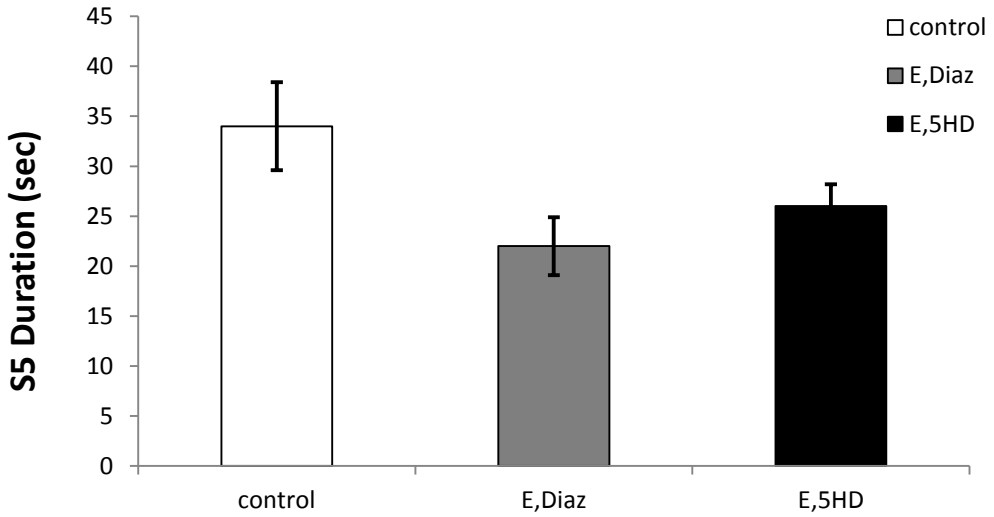
تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه کنترل و گروه $E,5HD$ اختلاف معنی داری وجود نداشت $(DF=2 , p=0.510)$. از طرفی بین گروه کنترل و گروه $E,Diaz$ اختلاف معنی دار بود $(DF=2 , p<0.01)$. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردیده است.
$(** p<0.01 \text{ vs control})$.



نمودار ۵. مقایسه ی زمان رسیدن به مرحله ی *S5L* در گروههای *E,5HD* و *E,Diaz* در مقایسه با گروه کنترل.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه کنترل و گروههای $E,5HD$ و $E,Diaz$ اختلاف معنی داری وجود نداشت.
$(DF=2 , p=0.291 , DF=2 , p=0.911)$

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]



نمودار ۶. مقایسه ی زمان ماندن در مرحله ی *S5D* در گروههای *E,5HD* و *E,Diaz* در مقایسه با گروه کنترل.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه کنترل و گروه‌های *E,5HD* و *E,Diaz* اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.*(DF=2,p=279,DF=2 , p=069)*

بحث و نتیجه‌گیری

مقایسه ی گروه *E,Diaz* ، دیازوکساید و گروه ویتامین E با گروه کنترل نشان داد که ویتامین E و دیازوکساید در زمان رسیدن به مرحله *S2L* و *S5L* و زمان ماندن در مرحله *S5D* تغییرات معنا دار در جهت کاهش تشنج ایجاد کرده اند. این یافته نشان می دهد هر دو داروی دیازوکساید و ویتامین E دارای اثر ضد تشنجی می باشند اما این دو فاقد ارتباطی موثر در جهت کنترل هر چه بیشتر تشنج می باشند. برای اینکه ارتباط بین این کانالها و ویتامین E را از دید دیگری مورد بررسی قرار دهیم به مقایسه ی گروه *E,Diaz* و *E,5HD* با گروه کنترل پرداختیم. نتایج نشان داد گروه *E,5HD* نسبت به گروه کنترل در هر سه مرحله معنی دار نبوده است. از طرفی گروه *E,Diaz* هم فقط در مرحله ی *S5D* نسبت به گروه کنترل معنی دار بوده است . این یافته ها نشان می دهد ویتامین E چه در زمان حضور بازکننده ی کانالهای K_{ATP} و چه در حضور بلوک کننده ی کانالهای K_{ATP} دارای یک رفتار ضد تشنجی بوده است و ارتباطی بین ویتامین E و کانال‌های K_{ATP} وجود ندارد.

اثرات ویتامین E و دیازوکساید در مطالعات متعددی نشان داده شده است(۵). اما تاثیر توام آنها جز در یک مطالعه مربوط به تاثیر آنها در قلب در جایی مورد بررسی قرار نگرفته است(۴) و مقاله حاضر از این نظر جدید می باشد. در آن مطالعه گروهی که ویتامین E و *5HD* همزمان دریافت کرده بودند پدیده پره کاندیشنینگ عضله ی قلبی در آنها در مقایسه با سایر گروهها کمتر پیشرفته و محقق فرضیه ارتباطی میان این دو را بدون توضیحی برای مکانیسم عمل مطرح نموده است(۴). با توجه به عدم تغییر عملکرد ویتامین E در تشنج حیوانات مورد آزمایش در حضور یک بازکننده کانالهای K_{ATP}در یک گروه و یک بلوک کننده کانالهای K_{ATP} در گروه دیگر ، در این تحقیق ارتباط بین ویتامین E و کانالهای K_{ATP}دست کم در مورد تشنج حاد رد شد.

ویتامین E عمدتا به عنوان یک داروی آنتی اکسیدان شناخته می شود(۲۳) و با توجه به اینکه ارتباط آن با کانالهای K_{ATP}

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]

رد شده است می توان نقش آنتی اکسیدانی آن را به عنوان کاهش استرس اکسیداتیو که یکی از عمده علل وقوع اختلالات CNS نظیر اپی لپسی است(۲۴, ۲۵) می تواند از وقوع حملات تشنج جلوگیری نماید. از طرفی نقش اساسی کانالهای K_{ATP} در کنترل تشنج در ارتباط دادن فعالیت متابولیک با فعالیت الکتریکی نورونهاست(۳) قابل فرض است که کمبود انرژی ناشی از انقباضات تشنجی و تخلیه ی نورونی عامل ضدتشنج نیز برشمرد. بدین صورت که ویتامینE با در سیستم عصبی مرکزی منجر به بازشدن آنها و هیپرپلاریزه شدن نورون و در نتیجه مهار اثرات تحریکی در سلول شود. با توجه به رد ارتباط ویتامین E و کانالهای K_{ATP} می توان این فرض را مطرح کرد که مکانیسم سیگنالینگ سلولی آنها در جهت کنترل تشنج دارای مسیرهای مستقل و جداگانه ای می باشد.

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]

References

1. Kumar A, Lalitha S, Mishra J. Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against pentylenetetrazole (PTZ)-induced kindling and associated cognitive dysfunction in mice. Epilepsy & Behavior. 2013;29(1):103-11.

2. Uysal N, Sisman AR, Dayi A, Ozbal S, Cetin F, Baykara B, et al. Acute footshock-stress increases spatial learning–memory and correlates to increased hippocampal BDNF and VEGF and cell numbers in adolescent male and female rats. Neuroscience letters. 2012;514(2):141-6.

3. Huang C-W. The Potential Role of ATP-sensitive Potassium Channels in Treating Epileptic Disorders. Clinical and Genetic Aspects of Epilepsy: InTech; 2011.

4. Andreadou I, Iliodromitis EK, Tsovolas K, Aggeli I-K, Zoga A, Gaitanaki C, et al. Acute administration of vitamin E triggers preconditioning via K ATP channels and cyclic-GMP without inhibiting lipid peroxidation. Free Radical Biology and Medicine. 2006;41(7):1092-9.

5. Kiasalari Z, Roghani M, Khalili M, Shafii S. Antiepileptic effect of vitamin E on kainic acid-induced temporal lobe epilepsy in rats. Thrita. 2012;1(1):27-9.

6. MacKinnon R. Potassium channels. FEBS letters. 2003;555(1):62-5.

7. Loussouarn G, Makhina EN, Rose T, Nichols CG. Structure and dynamics of the pore of inwardly rectifying KATP channels. Journal of Biological Chemistry. 2000;275(2):1137-44.

8. Nicholls D. Mitochondrial dysfunction and glutamate excitotoxicity studied in primary neuronal cultures. Current molecular medicine. 2004;4(2):149-77.

9. Gunter TE, Gunter KK. Uptake of calcium by mitochondria: transport and possible function. IUBMB life. 2001;52(3- 5):197-204.

10. Khodorov B. Glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. Progress in biophysics and molecular biology. 2004;86(2):279-351.

11. Gogvadze V, Orrenius S. Mitochondrial regulation of apoptotic cell death. Chemico-biological interactions. 2006;163(1):4-14.

12. Starkov AA, Chinopoulos C, Fiskum G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. Cell calcium. 2004;36(3):257-64.

13. Michailova A, Saucerman J, Belik ME, McCulloch AD. Modeling regulation of cardiac K ATP and L-type Ca 2+ currents by ATP, ADP, and Mg 2+. Biophysical journal. 2005;88(3):2234-49.

14. De Weille JR LM. Regulation of the ATP-sensitive potassium channel. Ion channels. Springer. 1990:205-22.

15. Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, et al. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. Science. 2001;292(5521):1543-6.

16. Meier R, Tomizaki T, Schulze-Briese C, Baumann U, Stocker A. The molecular basis of vitamin E retention: structure of human α-tocopherol transfer protein. Journal of molecular biology. 2003;331(3):725-34.

17. Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F. The role of vitamin E in human health and some diseases. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2014;14(2):e157.

18. Brown KM, Morrice PC, Duthie G. Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation. The American journal of clinical nutrition. 1997;65(2):496-502.

19. Mehvari J, Motlagh FG, Najafi M, Ghazvini MRA, Naeini AA, Zare M. Effects of Vitamin E on seizure frequency, electroencephalogram findings, and oxidative stress status of refractory epileptic patients. Advanced biomedical research. 2016;5.

20. Zhang B, Wong M. Pentylenetetrazole- induced seizures cause acute, but not chronic, mTOR pathway activation in rat. Epilepsia. 2012;53(3):506-11.

21. Johansson B, Georgiev V, Kuosmanen T, Fredholm BB. Long- term Treatment with some Methylxanthines Decreases the Susceptibility to Bicuculline- and Pentylenetetrazol- induced Seizures in Mice. Relationship to c- ios Expression and Receptor Binding. European Journal of Neuroscience. 1996;8(12):2447-58.

22. Palizvan M, Fathollahi Y, Semnanian S. Epileptogenic insult causes a shift in the form of long-term potentiation expression. Neuroscience.23-415:(2)134;2005 .

23. Feki M, Souissi M, Mebazaa A, editors. Vitamin E: structure, metabolism, and functions. Annales de medecine interne; 2001.

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]

24. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress. Annals of Indian Academy of Neurology. 2014;17(4):398.
25. Perry G, Nunomura A, Hirai K, Zhu X, Prez M, Avila J, et al. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? Free Radical Biology and Medicine. 2002;33(11):1475-9.

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]

Role of KATP channels and vitamin E on Acute convulsion induced by PTZ in rats

ghasem forutan[1], morteza bakhshesh[1], mohammad reza palizvan[1]

1- Department of physiology, Arak University of Medical Sciences, Arak,Iran

Abstract

***Introduction**: In this study the role of vitamin E and K_{ATP} channels and corelation between them has been evaluated on acute induced chemical convulsion by PTZ in rats.*

***Method & Material**: 36 male wistar rats were divided into six groups with six rats. In control group, animals experienced convulsion by PTZ (60 mg/kg, i.p. injection, in acute model). Rats in other groups were injected by vitamin E (E group), Diazoxide (Diazoxide group), 5-Hydroxy Decanoic Acid (5HD group), and binary compound of this drugs (E,Diaz and E,5HD groups) half hours before seizuring. Seizure parameters including time of stage 2 , time of stage 5 , duration of stage 5 and finally seizure stage has been measured after interference of drug 30 minute prior to PTZ injection in different groups.*

***Results**: in every three stages of convulsion in two groups treating by vitamin E and Diazoxide has been increased significantly comparing to control group. There were no significant change in all stages comparing to control group and the group which has taken both E,Diaz and E,5HD groups shown no significant change in favor of seizure control by E vitamin in presence of blockers or openers of K_{ATP} channels.*

***Conclusion**: This study indicates effective vitamin E and Diazoxide role by individual in control of seizure but rejected this vitamin direct relationship with K_{ATP} channel and also reject vitamin E cooperative role and K_{ATP} channels in acute seizure control that show synergist effect for them.*

***Keywords:**Pentylenetetrazole | KATP channels | Vitamin E | Seizure | Diazoxide*

[Downloaded from ndhj.lums.ac.ir on 2025-07-17]