Original Article

The effect of acute administration of quinidine, dextromethorphan and combination of dextromethorphan/quinidine on pentylenetetrazole-induced clonic and tonic seizure thresholds in mice

Jamali H[1], Heydari A[2*]

1- Student Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
2- Physiology Research Center, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

Received: 2019/02/13 | Accepted: 2019/05/18

Abstract:

Background: Dextromethorphan (DM) as a non-opioid anti-cough has neuroprotective effects. Combination of DM with quinidine decreases rapid metabolism of DM to dextrorphan (DX). This study aimed to examine the effects of acute administration of quinidine, DM and combination of dextromethorphan/quinidine (DM/Q) on pentylenetetrazole (PTZ)-induced clonic and tonic seizure thresholds in mice.
Materials and Methods: A total of 84 male mice of the NMRI strain (20-25 g, n=7 in each group) were used in this study. Different doses of DM (5, 10, 25 and 50 mg/kg), quinidine (10, 20, and 30 mg/kg) and DM/Q (5/20, 10/20, 25/20, and 50/20 mg/kg) were intraperitoneally administrated 30 min before the seizure induction. Intravenous infusion of PTZ was used to induce seizure induction and latencies to the occurrence of general clonus and tonic hind limb extension were recorded and converted to the seizure threshold dose.
Results: Quinidine at a dose of 30 mg/kg significantly increased the threshold of tonic seizure (P<0.05). DM at doses of 25 and 50 mg/kg significantly increased threshold of clonic (P<0.05) and tonic (P<0.001) seizures. DM/Q at dose of 50/20 mg/kg significantly decreased the threshold of clonic and tonic seizures (P<0.001).
Conclusion: According to the findings of this study, different effects of DM on clonic and tonic seizure thresholds may represent different sensitivities of forebrain and hindbrain seizure circuitry to DM. Also, decreased effect of DM in the presence of quinidine may also be due to a change in the metabolism of DM.

Keyword: Dextromethorphan, Quinidine, Pentylenetetrazole, Seizure, Mice

***Corresponding Author:**
Email: heydariazh@gmail.com
Tel: 0098 315 554 0021
Fax: 0098 315 554 1112

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2019; Vol. 23, No 3, Pages 231-240

Please cite this article as: Jamali H, Heydari A. Effect of acute administration of quinidine, dextromethorphan and combination of dextromethorphan/quinidine on pentylenetetrazole (PTZ)-induced clonic and tonic seizure thresholds in mice. ***Feyz*** 2019; 23(3): 231-40.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

اثر تجویز حادّ دکسترومتورفان، کوئینیدین و ترکیب دکسترومتورفان/ کوئینیدین بر آستانه تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) در موش سوری

حسن جمالی [۱]، اژدر حیدری [۲*]

خلاصه:

سابقه و هدف: دکسترومتورفان به‌عنوان یک ضدّسرفه غیراپیوئیدی، اثرات حفاظت عصبی دارد. ترکیب دکسترومتورفان با کوئینیدین، متابولیزه‌شدن سریع دکسترومتورفان به دکستروفان را کاهش می‌دهد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر تجویز حادّ دکسترومتورفان، کوئینیدین و ترکیب دکسترومتورفان/ کوئینیدین بر آستانه تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) در موش سوری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در مجموع، ۸۴ سر از موش‌های سوری نر نژاد NMRI (۲۵-۲۰ گرم، ۷ سر موش در هر گروه) در این مطالعه استفاده شدند. غلظت‌های مختلف دکسترومتورفان (۵، ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، کوئینیدین (۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ترکیب دکسترومتورفان/ کوئینیدین (۲۰/۵، ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از القای تشنج به صورت داخل‌صفاقی تجویز شدند. از انفوزیون داخل‌وریدی PTZ برای القای تشنج استفاده شد و مدت زمان وقوع کلونوس عمومی و کشیدگی تونیک اندام عقبی، ثبت و به دوز آستانه تشنج تبدیل شد.

نتایج: غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئینیدین آستانه تشنج تونیک را به‌صورت معنی‌داری افزایش داد ($P<۰/۰۵$). غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دکسترومتورفان آستانه تشنج کلونیک ($P<۰/۰۵$) و تونیک ($P<۰/۰۰۱$) را به‌صورت معنی‌داری افزایش دادند. غلظت ۲۰/۵۰ دکسترومتورفان/ کوئینیدین آستانه تشنج کلونیک و تونیک را در مقایسه با گروه دکسترومتورفان کاهش داد ($P<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که اثر متفاوت دکسترومتورفان بر آستانه تشنج کلونیک و تونیک ممکن است به‌خاطر تفاوت در حساسیت مغز قدامی و مغز خلفی نسبت به دکسترومتورفان باشد. همچنین کاهش اثر دکسترومتورفان در حضور کوئینیدین ممکن است به‌خاطر تغییر در متابولیسم دکسترومتورفان باشد.

واژگان کلیدی: دکسترومتورفان، کوئینیدین، پنتیلن تترازول، تشنج، موش سوری

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۹۸، صفحات ۲۴۰-۲۳۱

مقدمه

صرع، یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی می‌باشد که میزان شیوع آن ۱ درصد از جمعیت جهان گزارش شده است. این بیماری با تشنج‌های خودبه‌خودی برگشت‌پذیر (SRS) Spontaneous recurrent seizures همراه است. به همین جهت کنترل تشنج، هدف اوّلیه در بیماران مبتلا به صرع می‌باشد [۱]. اکثر داروهای موجود که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند، دارای عوارض جانبی می‌باشند و برای ۳۰ درصد از افراد مبتلا به صرع فاقد اثربخشی هستند. از این رو نیاز به عوامل ضدّصرعی جدید با فعالیت ضدّتشنجی بهتر و عوارض جانبی کمتر همچنان ضروری است [۲].

دکسترومتورفان (۳- متوکسی-۱۷ متیل- مورفینان) یک مشتق غیراپیوئیدی مورفینان است که به‌طور وسیعی به‌عنوان یک داروی ضدّسرفه مورد استفاده قرار گرفته‌است [۳]. نتایج مطالعات انجام-شده پیشنهاد می‌کنند که دکسترومتورفان اثرات محافظت‌کننده در مدل‌های مختلف آسیب ناشی از ترومای مغزی Traumatic brain injury (TBI)، سکته، درد و تشنج دارد [۷-۴]. دکسترومتورفان در بدن تحت‌تأثیر اوّلین مرحله از متابولیسم، توسط آنزیم کبدی سیتوکروم p450 (CYP2D6) به متابولیت‌های خود که مهم‌ترین آن دکستروفان است، تبدیل می-شود [۸]. البته اخیراً دکسترومتورفان در ترکیب با کوئینیدین (یک مهارکننده آنزیم CYP2D6) برای درمان اختلالاتی نظیر بی‌ثباتی عاطفی Pseudobulbaraffect (PBA) مورد استفاده قرار گرفته است که دارای تأییدیه از اداره غذا و داروی آمریکا Food and Drug Administration(FDA) می‌باشد و در حال حاضر نیز شروع به استفاده از ترکیب دکسترومتورفان/ کوئینیدین در انواع آزمایشات بالینی مرتبط با سیستم عصبی مرکزی Central nervous system (CNS) کرده‌اند [۹]. کوئینیدین با مهار CYP2D6 باعث افزایش غلظت پلاسمایی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

* نشانی نویسنده مسؤول:
کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۰۳۱ ۵۵۵۴۰۰۲۱ دورنویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیک: heydariazh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۲۴ تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۸/۲/۲۸

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

دکسترومتورفان می‌شود، به‌طوری‌که مطالعات فارماکوکینتیک برای ارزیابی این ترکیب (دکسترومتورفان هیدروبرومایید/ کوئینیدین سولفات) افزایش قابل‌توجهی را در کارایی زیستی دکسترومتورفان در حضور کوئینیدین نشان دادند [۱۰]. دکسترومتورفان اثر آگونیستی بر روی گیرنده Sigma-1 دارد که یک گیرنده وابسته به G- پروتئین است و آگونیست‌های با تمایل بالا برای این گیرنده اثر ضدّتشنجی نشان داده‌اند [۱۲،۱۱]. از طرف دیگر دکسترومتورفان آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپارتات (N-methyl-D-aspartate (NMDA است که سه زیرواحد NR1، NR2 و NR3 دارد و لیگاند اصلی آن گلوتامات است که اتصال آن به گیرنده، سبب افزایش یون کلسیم و فعال-شدن کینازهای وابسته به آن می‌شود. به‌دلیل تحریک‌بودن گیرنده NMDA، بیشتر در مطالعات، مهارکننده‌های این گیرنده اثر ضدّتشنج نشان داده‌اند [۱۴،۱۳]. اثرات ضدّتشنجی دکسترومتورفان در محدوده دوزهای درمانی آن در انواع مختلف مدل‌های حیوانی تشنج از جمله تشنج‌های ناشی از NMDA [۱۵]، پنتیلن تترازول (PTZ) Pentylenetetrazole [۱۷،۱۶]، کاینیک اسید (KA) [۱۸]، ماکزیمال الکتروشوک (MES) Maximal electroshock seizure [۱۹] و کیندلینگ آمیگدال [۲۰] گزارش شده است. با این حال مطالعاتی هم وجود دارند که در آن‌ها استفاده از غلظت‌های بالای دکسترومتورفان برخلاف سایر مهارکنندگان گیرنده NMDA با افزایش حساسیت به تشنج همراه بوده است [۲۴-۲۱]. با توجه به مطالعات انجام‌شده در این زمینه، به‌نظر می‌رسد دوز مورداستفاده دکسترومتورفان و مدل مورداستفاده در ایجاد تشنج از عوامل مهم در اثر تشنج‌زا یا ضدّتشنج دکسترومتورفان باشند. در مطالعاتی که اثر ضدّتشنجی دکسترومتورفان را گزارش کرده‌اند، مکانیسم دقیقی برای این اثر ضدّتشنجی ذکر نشده‌است. با این حال ممکن است بخشی از اثرات ضدّتشنجی دکسترومتورفان ناشی از مهار گیرنده‌های NMDA یا گیرنده‌های Sigma-1 باشد [۲۷-۲۵] و نیز مشخص شده که پراکندگی زیرواحدهای گیرنده NMDA در مغز قدامی و مغز خلفی متفاوت است [۲۸]. به نظر می‌رسد بخش دیگری از اثر دکسترومتورفان بر روی تشنج، ممکن است ناشی از متابولیت اصلی آن (دکستروفان) باشد، زیرا در برخی از مطالعات برای دکستروفان اثرات ضدّتشنجی گزارش [۱۹،۱۵] و نیز مشخص شده است که دکستروفان اثر آنتاگونیستی قوی‌تری بر روی گیرنده‌های NMDA دارد [۲۹]. درمجموع این احتمال وجود دارد که ترکیب دکسترومتورفان با کوئینیدین سبب کاهش متابولیسم دکسترومتورفان و متعاقب آن افزایش نسبت دکسترومتورفان به دکستروفان و درنتیجه تغییر آستانه تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) شود. با توجه به توزیع متفاوت گیرنده‌های NMDA در مغز قدامی و مغز خلفی، این احتمال وجود دارد که اثر دکسترومتورفان بر تشنج کلونیک که منشأ آن مغز قدامی است، با تشنج تونیک که منشأ آن مغز خلفی است [۳۰]، با یکدیگر متفاوت باشد. از آن‌جایی که تاکنون مطالعه-ای جهت بررسی نقش دکسترومتورفان و یا ترکیب دکسترومتورفان/ کوئینیدین بر آستانه تشنج کلونیک و تونیک صورت نگرفته است، بنابراین هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر تجویز حادّ غلظت‌های مختلف دکسترومتورفان به‌تنهایی و یا به-صورت ترکیب با کوئینیدین بر آستانه تشنج کلونیک و تونیک ناشی از PTZ در موش سوری بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۸۴ سر موش سوری نر نژاد NMRI در محدوده وزنی ۳۰-۲۵ گرم و با سنّ حدود ۶-۵ هفته استفاده‌شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی با دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰-۵۰ درصد و در قفس‌های مخصوص ۷ تایی و همچنین با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات مورد مطالعه به‌طور تصادفی به ۱۲ گروه ۷ تایی شامل یک گروه کنترل دریافت‌کننده نرمال سالین (به عنوان حلال داروها) و گروه‌های آزمایشی دریافت‌کننده کوئینیدین (۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دکسترومتورفان (۵، ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دکسترومتورفان/ کوئینیدین (۲۰/۵، ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. با استفاده از نتایج آزمایشات اثر کوئینیدین بر آستانه تشنج، دوز غیر مؤثر کوئینیدین جهت ترکیب با دکسترومتورفان در حین پژوهش یافته و انتخاب خواهد شد. تجویز نرمال سالین یا داروها در گروه-های کنترل و آزمایشی به‌صورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون PTZ انجام شد. کلیه حیوانات مورد مطالعه از حیوان-خانه مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان تهیه شد و همه مراحل آزمایش شامل مراحل تکثیر، انجام آزمایشات و معدوم‌کردن حیوانات، مطابق با قوانین کار با حیوانات آزمایشگاهی و اصول مصوب کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان صورت گرفت. جهت ایجاد مدل حیوانی تشنج از داروی PTZ استفاده شد که با غلظت ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در نرمال سالین حل شد و با سرعت ۰/۵ میلی‌لیتر در دقیقه در ورید جانبی دم تمام حیوانات گروه‌های کنترل و آزمایش تزریق شد. در شروع هر آزمایش حیوان توزین شده و در زمان آزمایش دم حیوان به‌مدت یک دقیقه در آب گرم

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده می‌شد تا وریدهای دم متسع شوند. سپس، حیوان در مقیدکننده قرار داده‌شده و سر سوزن دندان‌پزشکی شماره ۳۰ متصل به لوله رابط پلی‌اتیلنی شماره ۱۰ وارد ورید شده، به پمپ تزریق وصل می‌شد. در صورت مشاهده خون و تصدیق محلّ ورود، سوزن با استفاده از چسب ضدّ حساسیت به دم حیوان فیکس و به حیوان اجازه داده می‌شد تا در محفظه مخصوص که برای مشاهده حیوان طراحی شده بود، آزادانه حرکت کند. با شروع انفوزیون و به کار افتادن همزمان کرونومتر، محلول ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر PTZ با سرعت ۰/۵ میلی‌لیتر در دقیقه به ورید جانبی دم تزریق می‌شد. حیوان در طول مدت آزمایش تحت‌نظر بوده، انفوزیون PTZ پس از مشاهده کلونوس عمومی (کلونوس اندام جلویی و متعاقب آن کلونوس کامل بدن) و شروع کشیدگی تونیک اندام عقبی (سفت‌شدن و کشیده‌شدن اندام جلویی و عقبی به سمت عقب) متوقف می‌شد. با در نظر گرفتن زمان ثبت‌شده، غلظت PTZ، سرعت انفوزیون و وزن بدن حیوان، میزان PTZ موردنیاز برای ایجاد تشنج کلونیک و تونیک محاسبه شده، به‌صورت دوز آستانه تشنج گزارش می‌شد [۳۳-۳۱].

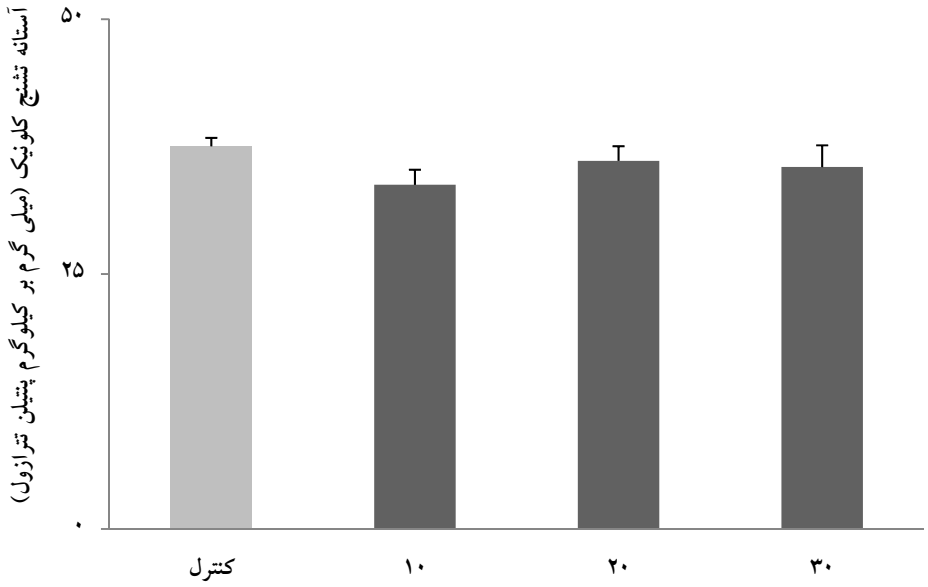
تجزیه و تحلیل داده‌ها

نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده و از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و متعاقب آن تست توکی جهت مقایسه گروه‌های کنترل و آزمایش استفاده شد. سطح $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر تجویز حادّ کوئینیدین بر آستانه تشنج کلونیک ناشی از PTZ

نمودار شماره ۱ نتایج مربوط به اثر تجویز حادّ غلظت‌های مختلف کوئینیدین (۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر آستانه تشنج کلونیک ناشی از PTZ را نشان می‌دهد. آستانه تشنج کلونیک در گروه کنترل ۰/۸۲±۳۷/۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در گروه‌های کوئینیدین با غلظت‌های ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم به‌ترتیب برابر با ۱/۴۸±۳۳/۷۷، ۱/۴۴±۳۶/۱۱ و ۲/۱۳±۳۵/۵۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. آستانه تشنج کلونیک در هیچ‌کدام از گروه‌های دریافت‌کننده کوئینیدین تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت.



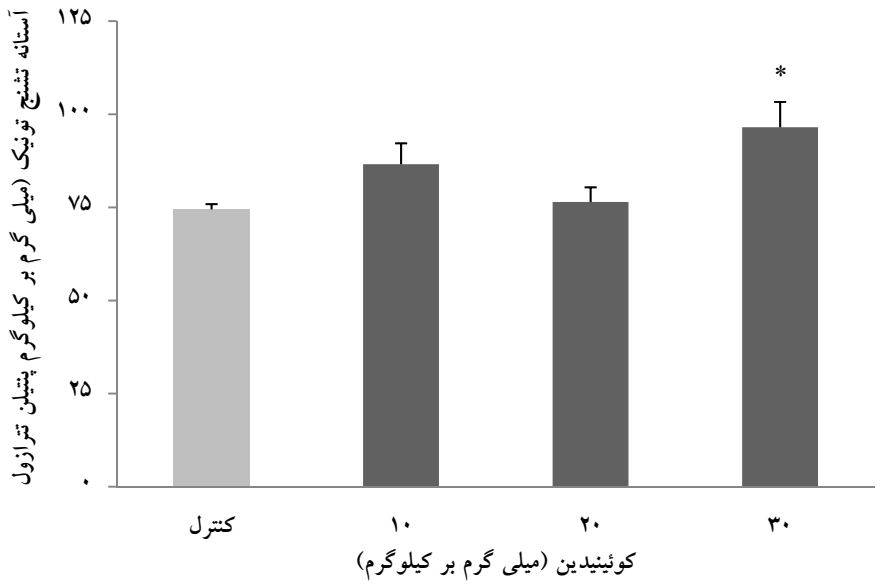
نمودار شماره ۱- اثر تجویز حادّ کوئینیدین (۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر آستانه تشنج کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول S.E.M, (Mean±n=9)

اثر تجویز حادّ کوئینیدین بر آستانه تشنج تونیک ناشی از PTZ

نمودار شماره ۲ نتایج مربوط به اثر تجویز حادّ غلظت‌های مختلف کوئینیدین بر آستانه تشنج تونیک ناشی از PTZ را نشان می‌دهد. آستانه تشنج تونیک در گروه کنترل ۱/۳۹±۷۴/۴۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در گروه‌های کوئینیدین با غلظت‌های ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم به‌ترتیب برابر با ۵/۶۲±۸۶/۵۹، ۳/۹۳±۷۶/۴۶ و ۶/۷۹±۹۶/۵۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. آستانه تشنج تونیک در گروه‌های دریافت‌کننده کوئینیدین با غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت. اما کوئینیدین در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، افزایش معنی‌داری را

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

در آستانه تشنج تونیک نسبت به گروه کنترل از خود نشان داد ($P<۰/۰۵$). بنابراین با توجه به نتایج حاصله از این آزمایش، کوئینیدین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌عنوان بهترین دوز غیر مؤثر بر روی تشنج برای ترکیب با غلظت‌های مختلف دکسترومتورفان در نظر گرفته شد.



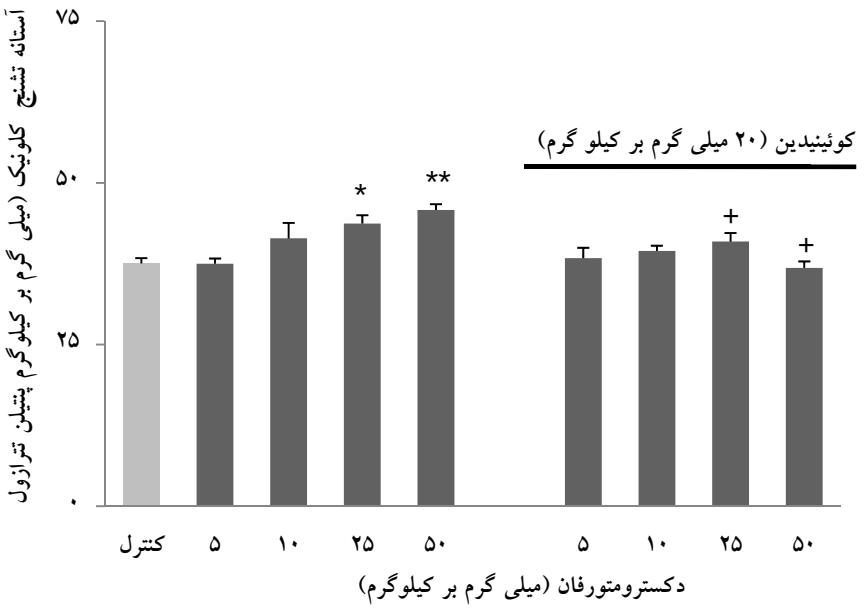
نمودار شماره ۲- اثر تجویز حادّ کوئینیدین (۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر آستانه تشنج تونیک ناشی از پنتیلن تترازول، $P<۰/۰۵$* در مقایسه با گروه کنترل (Mean±S.E.M, n=9).

اثر تجویز دکسترومتورفان به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیب با کوئینیدین بر آستانه تشنج کلونیک ناشی از PTZ

نمودار شماره ۳ نتایج مربوط به اثر تجویز حادّ دکسترومتورفان (۵، ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا دکسترومتورفان/ کوئینیدین (۲۰/۵، ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را بر آستانه تشنج کلونیک ناشی از PTZ نشان می‌دهد. آستانه تشنج کلونیک در گروه کنترل ۰/۸۲±۳۷/۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در گروه‌های دکسترومتورفان با غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌ترتیب برابر با ۰/۸۰±۳۷/۴۹، ۲/۳۹±۴۱/۴۲، ۱/۲۸±۴۳/۷۱ و ۰/۹۰±۴۵/۸۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که آستانه تشنج کلونیک در گروه‌های دریافت‌کننده دکسترومتورفان با غلظت‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت، درحالی‌که غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دکسترومتورفان افزایش معنی‌داری را در آستانه تشنج کلونیک نسبت به گروه کنترل ایجاد کرد (به‌ترتیب $P<۰/۰۵$ و $P<۰/۰۱$).

آستانه تشنج کلونیک در گروه کنترل ۰/۸۲±۳۷/۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه‌های دکسترومتورفان/ کوئینیدین با غلظت‌های ۲۰/۵، ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌ترتیب برابر با ۱/۵۹±۳۸/۳۶، ۰/۸۱±۳۹/۴۶، ۱/۳۳±۴۰/۹۲ و ۱/۰۰±۳۶/۸۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. آستانه تشنج کلونیک در هیچ‌یک از گروه‌های دریافت‌کننده دکسترومتورفان/ کوئینیدین نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد. همچنین غلظت‌های ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ دکسترومتورفان/ کوئینیدین آستانه تشنج کلونیک را به‌صورت معنی‌داری در مقایسه با غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دکسترومتورفان کاهش داد (به‌ترتیب $P<۰/۰۵$ و $P<۰/۰۱$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]



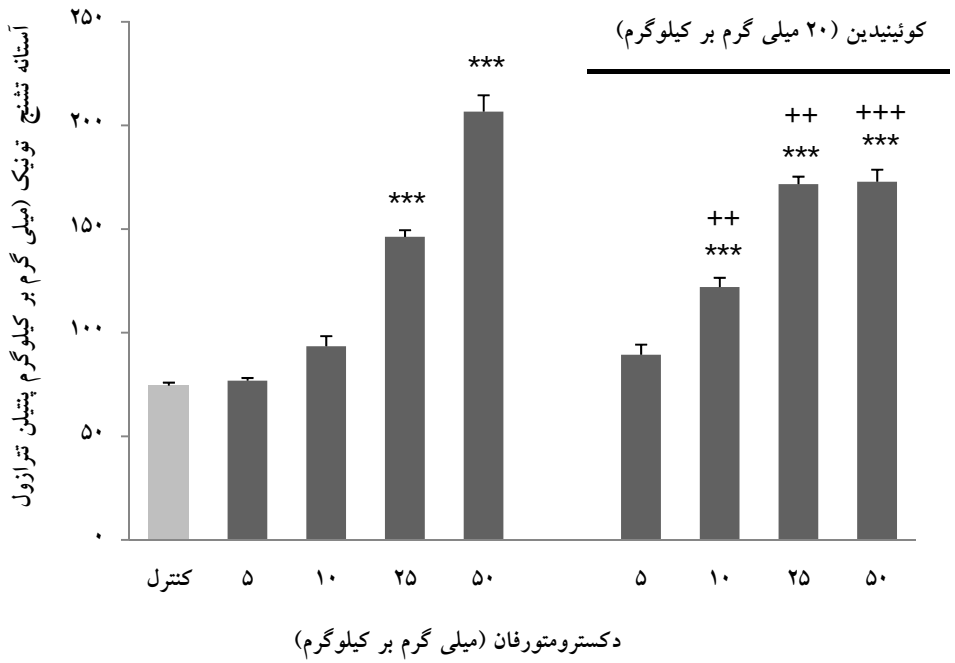
نمودار شماره ۳- اثر تجویز حادّ دکسترومتورفان (۵، ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا دکسترومتورفان/ کوئینیدین (۲۰/۵، ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر آستانه تشنج کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول، $P<۰/۰۵$* و $P<۰/۰۱$** مقایسه با گروه کنترل، $P<۰/۰۵$+ و $P<۰/۰۱$++ مقایسه با گروه دکسترومتورفان (Mean±S.E.M, n=9).

اثر تجویز حادّ دکسترومتورفان به تنهایی یا ترکیب با کوئینیدین بر آستانه تشنج تونیک ناشی از PTZ

نمودار شماره ۴ نتایج مربوط به اثر تجویز دکسترومتورفان (۵، ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا دکسترومتورفان/ کوئینیدین (۲۰/۵، ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی-گرم بر کیلوگرم) بر آستانه تشنج تونیک ناشی از PTZ را نشان می‌دهد. آستانه تشنج تونیک در گروه کنترل ۱/۳۹±۷۴/۴۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در گروه‌های دکسترومتورفان با غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌ترتیب برابر با ۱/۲۹±۷۶/۸۴، ۴/۸۹±۹۳/۴۳، ۳/۱۹±۱۴۶/۲۳ و ۷/۸۹±۲۰۶/۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. آستانه تشنج تونیک در گروه‌های دریافت‌کننده غلظت‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرم دکسترومتورفان تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت، درحالی‌که غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم دکسترومتورفان افزایش معنی‌داری را در آستانه تشنج تونیک نسبت به گروه کنترل ایجاد کرد ($P<۰/۰۰۱$).

آستانه تشنج تونیک در گروه‌های دکسترومتورفان/ کوئینیدین با غلظت‌های ۲۰/۵، ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌ترتیب برابر با ۴/۸۸±۸۹/۳۵، ۴/۴۳±۱۲۲/۰۳، ۳/۵۵±۱۷۱/۷۰ و ۵/۸۱±۱۷۲/۸۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. غلظت‌های ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دکسترومتورفان آستانه تشنج تونیک را به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد ($P<۰/۰۰۱$). همچنین غلظت‌های ۲۰/۱۰ و ۲۰/۲۵ دکسترومتورفان/ کوئینیدین آستانه تشنج تونیک را به‌صورت معنی-داری در مقایسه با غلظت‌های ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دکسترومتورفان افزایش داد ($P<۰/۰۱$). در مقابل، غلظت ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دکسترومتورفان/ کوئینیدین آستانه تشنج تونیک را به‌صورت معنی‌داری در مقایسه با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دکسترومتورفان کاهش داد ($P<۰/۰۰۱$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]



نمودار شماره ۴- اثر تجویز حادّ دکسترومتورفان (۵، ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا دکسترومتورفان/ کوئینیدین (۲۰/۵، ۲۰/۱۰، ۲۰/۲۵ و ۲۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر آستانه تشنج تونیک ناشی از پنتیلن تترازول، $P<۰/۰۰۱$*** مقایسه با گروه کنترل، $P<۰/۰۱$++ و $P<۰/۰۰۱$+++ مقایسه با گروه دکسترومتورفان (Mean±S.E.M, n=9).

بحث

هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی اثر تجویز حادّ دکسترومتورفان، کوئینیدین و دکسترومتورفان/ کوئینیدین بر تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از PTZ بود. اتصال PTZ به جایگاهی مجزا از جایگاه اتصال پیکروتوکسین با مهار گیرنده گابا Gamma-Aminobutyric acid (GABA) نوع A منجر به بروز تشنج می‌شود. نتایج حاصل از ثبت‌های الکتروفیزیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که PTZ احتمال تعداد دفعات بازشدن کانال کلری را بدون تأثیر بر طول مدت باز ماندن آن کاهش می‌دهد. بنابراین تزریق داخل وریدی PTZ به‌عنوان یک مدل کارآمد حیوانی در ایجاد تشنج مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳۴]. افزایش آستانه تشنج متعاقب تجویز دکسترومتورفان در تأیید یافته‌هایی است که گزارش کرده‌اند دکسترومتورفان در مدل‌های حیوانی اثر ضدّتشنجی دارد. هرچند اثر ضدّ تشنجی دکسترومتورفان قبلاً نیز گزارش شده‌است، اما تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثر آن بر فازهای تونیک و کلونیک تشنج و همچنین ترکیب آن با کوئینیدین انجام نگرفته است. یکی از مکانیسم‌های اصلی پیشنهادی برای اثرات ضدّتشنجی دکسترومتورفان اثر مهاری آن بر رهایش گلوتامات است. افزایش رهایش گلوتامات در فضای سیناپسی و اثر آن بر گیرنده‌های گلوتامات، نقش کلیدی را در شروع و گسترش فعالیت تشنجی دارد [۳۶-۳۴] دکسترومتورفان مهارکننده غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA است [۱۴،۱۳]. تجویز دکسترومتورفان باعث کاهش رهایش گلوتامات می‌شود و تشنج ناشی از NMDA را مهار می‌کند [۳۸،۳۷،۱۵]. مطالعات مختلف نیز نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA آستانه تشنج را افزایش می‌دهند [۴۱-۳۹]. در مطالعه حاضر دکسترومتورفان باعث افزایش معنی‌دار آستانه تشنج کلونیک شد که در تأیید مطالعات گذشته می‌باشد [۱۷]. بااین‌وجود میزان اثربخشی دکسترومتورفان بر روی تشنج تونیک، شدت بیشتری از خود نشان داد که این اثر ممکن است ناشی از پراکندگی گیرنده‌های NMDA در قسمت‌های مختلف مغز موش و احتمالاً اثر متفاوت دکسترومتورفان بر روی زیرواحدهای GluN1، GluN2A و GluN2B گیرنده NMDA باشد. زیرواحدهای GluN1 و GluN2A توزیع گسترده و یکسانی در سرتاسر مغز دارند، در حالی که زیرواحد GluN2B منحصراً در مغز قدامی بیان می‌شود [۲۸]. با توجه به توزیع متفاوت زیرواحدهای گیرنده NMDA و در نظر گرفتن توزیع بیشتر زیرواحد GluN2B در مغز قدامی می‌توان نتیجه گرفت که اثر متفاوت دکسترومتورفان بر آستانه تشنج کلونیک و تونیک می‌تواند مربوط به تفاوت اثر این دارو بر این زیرواحدها باشد. تشنجات کلونیک ناشی از PTZ با منشأ مغز قدامی و تشنجات تونیک آن با

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

منشأ مغز خلفی هستند [۴۲]. این احتمال وجود دارد که اثر دکسترومتورفان بر زیرواحد GluN2B و عدم توزیع این گیرنده در مغز خلفی دلیل اثربخشی بیشتر این دارو بر تشنجات تونیک باشد. در همین زمینه نشان داده شده‌است که تجویز دوز حادّ دکسترومتورفان سبب افزایش بیان زیرواحد GluN2B و افزایش حساسیت به تشنج می‌شود [۲۱]. بخشی دیگر از اثر ضدّتشنج دکسترومتورفان ممکن است به‌واسطه فعال‌کردن گیرنده Sigma-1 باشد [۲۷-۲۵]. گیرنده‌های Sigma-1 یک گیرنده درون‌سلولی می‌باشند که بر روی برخی از کانال‌های یونی و بیان ژن‌های خانواده C-fos و C-jun از طریق غیر فعال کردن فاکتور رونویسی AP-1 اثر می‌گذارند [۴۴،۴۳]. به همین جهت در مطالعات مختلف گزارش شده‌است که آگونیست و آنتاگونیست‌های گیرنده Sigma-1 بر روی تشنج اثرگذار هستند [۴۷-۴۵]. همچنین در برخی مطالعات نشان داده‌شده که پیش‌درمانی با آنتاگونیست Sigma-1 باعث کاهش اثرات ضدّ تشنجی دکسترومتورفان در تشنج‌های ناشی از تری‌متیلین (TMT) Trimethyltin و کاینیک اسید (KA) acid Kainic شده‌است [۲۷-۲۵]. بنابراین به‌نظر می‌رسد که بخشی از اثرات ضدّتشنجی دکسترومتورفان می‌تواند ناشی از فعالیت آگونیستی بر روی گیرنده‌های Sigma-1 باشد. در مطالعه ما دکسترومتورفان اثربخشی بیشتری در تشنج تونیک از خود نشان داد که بخشی از این اثرات می‌تواند ناشی از فعالیت آگونیستی دکسترومتورفان بر روی گیرنده‌های Sigma-1 باشد که احتمالاً به‌دلیل پراکندگی بیشتر گیرنده‌های Sigma-1 در ناحیه مغز خلفی می‌باشد [۴۸]. ما در این مطالعه نشان دادیم که استفاده همزمان از کوئینیدین در ترکیب با دکسترومتورفان می‌تواند منجر به اثربخشی بیشتر دکسترومتورفان در تشنج تونیک و خنثی‌کردن اثر آن در تشنج کلونیک شود. همان‌طور که قبلاً گزارش شده، کوئینیدین با مهار آنزیم CYP2D6 سبب افزایش غلظت پلاسمایی دکسترومتورفان و کاهش غلظت دکستروفان می‌شود [۸]. همچنین مشخص شده‌است که تمایل دکسترومتورفان برای گیرنده‌های Sigma-1 بیشتر از دکستروفان، و در مقابل تمایل دکستروفان برای مهار گیرنده NMDA بسیار بیشتر از دکسترومتورفان است [۴۹،۲۹،۷]. بنابراین به‌نظر می‌رسد که بخشی از اثرات ضدّ تشنجی دکسترومتورفان می‌تواند ناشی از متابولیت اصلی آن یعنی دکستروفان باشد. نتایج مطالعه ما این احتمال را مطرح می‌کند که کاهش متابولیزه‌شدن دکسترومتورفان به دکستروفان توسط کوئینیدین، سبب از بین رفتن اثر ضدّتشنجی دکسترومتورفان بر تشنج کلونیک می‌شود. با توجه به این موضوع که دکستروفان اثر مهاری بیشتری بر گیرنده NMDA دارد [۲۹] و همچنین این نکته که GluN2B در مغز قدامی بیان می‌شود [۲۸]، می‌توان نتیجه گرفت که کاهش دکستروفان به‌واسطه برداشته‌شدن اثر مهاری آن بر گیرنده NMDA در مغز قدامی سبب کاهش آستانه تشنج می‌شود. از طرف دیگر، اثر ترکیب دکسترومتوفان/ کوئینیدین بر آستانه تشنج تونیک دوگانه بود، به شکلی که غلظت‌های ۲۰/۱۰ و ۲۰/۲۵ دکسترومتورفان/ کوئینیدین سبب افزایش آستانه تشنج تونیک شد؛ ولی غلظت ۲۰/۵۰ دکسترومتوفان/ کوئینیدین آستانه تشنج تونیک را کاهش داد. در توجیه اثر ضدّتشنج غلظت‌های پایین دکسترومتورفان در ترکیب با کوئینیدین می‌توان به کاهش متابولیزه‌شدن دکسترومتورفان و در نتیجه افزایش غلظت آن در مغز خلفی که منشأ تشنجات تونیک است، اشاره کرد. این احتمال وجود دارد که کوئینیدین با افزایش غلظت پلاسمایی دکسترومتورفان باعث افزایش اثر آگونیستی آن بر گیرنده‌های Sigma-1 شود که پراکندگی بیشتری در مغز خلفی دارد [۴۸] و بدین‌ترتیب سبب افزایش آستانه تشنج تونیک شده‌باشد. البته در این مطالعه، کوئینیدین اثر ضدّ تشنجی دکسترومتورفان را در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری کاهش داد. این اتفاق شاید به این دلیل باشد که کوئینیدین باعث افزایش بیش از حدّ غلظت دکسترومتورفان شده و در همین جهت نیز برای غلظت‌های بالای دکسترومتورفان اثرات تشنج‌زا گزارش شده است [۲۴،۲۱]

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که حساسیت مدارهای مربوط به تشنج در نواحی مختلف مغز نسبت به دکسترومتورفان متفاوت است و توجه بر این نکته که استفاده از کوئینیدین در ترکیب با دکسترومتورفان باعث کاهش اثر دکسترومتورفان در تشنج کلونیک و افزایش در تشنج تونیک می‌شود. این تغییرات ممکن است به دلیل تفاوت اثر دکسترومتورفان بر گیرنده‌های مختلف در قسمت‌های مختلف مغز باشد، اما همچنان بررسی مکانیسم‌های دقیق‌تر اثر دکسترومتورفان همانند نقش احتمالی گیرنده‌های NMDA، مسیر L-Arginine-NO-cGMP و گیرنده‌های Sigma-1 در مدل‌های مختلف از تشنج آزمایشگاهی و مطالعات بالینی ضروری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج طرح تحقیقاتی و پایان‌نامه کارشناسی ارشد با شماره ۹۷۳۹ و کد اخلاقی IR.KAUMS.MEDNT.REC.1397.22 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کاشان اجرا شده است. بدین‌وسیله

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه برای حمایت از این پژوهش قدردانی می‌نمایند.

References:

[1] Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: The size of the problem. ***Seizure*** 2001; 10(4): 306-16.

[2] Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. ***Curr Opin Neurol*** 2006; 19(2): 175-80.

[3] Romanelli F, Smith KM. Dextromethorphan abuse: clinical effects and management. ***J Am Pharm Assoc*** 2009; 49(2): e20-e7.

[4] Pu B, Xue Y, Wang Q, Hua C, Li X. Dextromethorphan provides neuroprotection via anti-inflammatory and anti-excitotoxicity effects in the cortex following traumatic brain injury. ***Mol Med Rep*** 2015; 12(3): 3704-10.

[5] Mousavi SA, Saadatnia M, Khorvash F, Hoseini T, Sariaslani P. Evaluation of the neuroprotective effect of dextromethorphan in the acute phase of ischaemic stroke. ***Arch Med Sci*** 2011; 7(3): 465-9.

[6] King MR, Ladha KS, Gelineau AM, Anderson TA. Perioperative Dextromethorphan as an Adjunct for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. ***Anesthesiology*** 2016; 124(3): 696-705.

[7] Chien YH, Lin MI, Weng WC, Du JC, Lee WT. Dextromethorphan in the treatment of early myoclonic encephalopathy evolving into migrating partial seizures in infancy. ***J Formos Med Assoc*** 2012; 111(5): 290-4.

[8] Schmid B, Bircher J, Preisig R, Küpfer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation. ***Clin Pharmacol Therapeutics*** 1985; 38(6): 618-24.

[9] Nguyen L, Thomas KL, Lucke-Wold BP, Cavendish JZ, Crowe MS, Matsumoto RR. Dextromethorphan: An update on its utility for neurological and neuropsychiatric disorders. ***Pharmacol Therapeutics*** 2016; 159: 1-22.

[10] Taylor CP, Traynelis SF, Siffert J, Pope LE, Matsumoto RR. Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use. ***Pharmacol Therapeutics*** 2016; 170: 82-164.

[11] Werling LL, Keller A, Frank JG, Nuwayhid SJ. A comparison of the binding profiles of dextromethorphan, memantine, fluoxetine and amitriptyline: treatment of involuntary emotional expression disorder. ***Experimental Neurol*** 2007; 207(2): 248-57.

[12] Nguyen L, Robson MJ, Healy JR, Scandinaro AL, Matsumoto RR. Involvement of sigma-1 receptors in the antidepressant-like effects of dextromethorphan. ***PloS One*** 2014; 9(2): e89985.

[13] Netzer R, Pflimlin P, Trube G. Dextromethorphan blocks N-methyl-D-aspartate-induced currents and voltage-operated inward currents in cultured cortical neurons. ***European J Pharmacol*** 1993; 238(2-3): 209-16.

[14] Franklin PH, Murray TF. High affinity [3H] dextrorphan binding in rat brain is localized to a noncompetitive antagonist site of the activated N-methyl-D-aspartate receptor-cation channel. ***Molecular Pharmacol*** 1992; 41(1): 134-46.

[15] Ferkany JW, Borosky SA, Clissold DB, Pontecorvo MJ. Dextromethorphan inhibits NMDA-induced convulsions. ***European J Pharmacol*** 1988; 151(1): 151-4.

[16] Laroia N, McBride L, Baggs R, Guillet R. Dextromethorphan ameliorates effects of neonatal hypoxia on brain morphology and seizure threshold in rats. ***Developmental Brain Res*** 1997; 100(1): 29-34.

[17] Mohseni G, Ostadhadi S, Akbarian R, Chamanara M, Norouzi-Javidan A, Dehpour AR. Anticonvulsant effect of dextrometrophan on pentylenetetrazole-induced seizures in mice: Involvement of nitric oxide and N-methyl-d-aspartate receptors. ***Epilepsy Behav*** 2016; 65: 49-55.

[18] Kim HC, Ko KH, Kim WK, Shin EJ, Kang KS, Shin CY, et al. Effects of dextromethorphan on the seizures induced by kainate and the calcium channel agonist BAY k-8644: comparison with the effects of dextrorphan. ***Behav Brain Res*** 120(2): 169-75.

[19] Kim HC, Shin CY, Seo DO, Jhoo JH, Jhoo WK, Kim WK, et al. New morphinan derivatives with negligible psychotropic effects attenuate convulsions induced by maximal electroshock in mice. ***Life Sci*** 2003; 72(16): 1883-95.

[20] Feeser HR, Kadis JL, Prince DA. Dextromethorphan, a common antitussive, reduces kindled amygdala seizures in the rat. ***Neurosci Lett*** 1988; 86(3): 340-5.

[21] Tran HQ, Chung YH, Shin EJ, Tran TV, Jeong JH, Jang CG, et al. MK-801, but not naloxone, attenuates high-dose dextromethorphan-induced convulsive behavior: possible involvement of the GluN2B receptor. ***Toxicol Appl Pharmacol*** 2017; 334: 158-66.

[22] Takazawa A, Anderson P, Abraham WC. Effects of dextromethorphan, a nonopioid antitussive, on development and expression of amygdaloid kindled seizures. ***Epilepsia*** 1990; 31(5): 496-502.

[23] Löscher W, Hönack D. Differences in anticonvulsant potency and adverse effects between dextromethorphan and dextrorphan in amygdala-kindled and non-kindled rats. ***Eur J Pharmacol*** 1993; 238(2-3): 191-200.

[24] Thompson KW, Wasterlain CG. Dextromethorphan and its combination with phenytoin facilitate kindling. ***Neurology*** 1993; 43(5): 992-4.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

[25] Kim HC, Bing G, Jhoo WK, Kim WK, Shin EJ, Im DH, et al. Metabolism to dextrorphan is not essential for dextromethorphan's anticonvulsant activity against kainate in mice. ***Life Sci*** 2003; 72(7): 769-83.
[26] Shin EJ, Nah SY, Kim WK, Ko KH, Jhoo WK, Lim YK, et al. The dextromethorphan analog dimemorfan attenuates kainate-induced seizures via σ1 receptor activation: comparison with the effects of dextromethorphan. ***British J Pharmacol*** 2005; 144(7): 908-18.
[27] Shin EJ, Nah SY, Chae JS, Bing G, Shin SW, Yen TPH, et al. Dextromethorphan attenuates trimethyltin-induced neurotoxicity via σ1 receptor activation in rats. ***Neurochemistry Int*** 2007; 50(6): 791-9.
[28] Gonda X. Basic pharmacology of NMDA receptors. ***Current Pharmaceutical Design*** 2012; 18(12): 1558-67.
[29] Cole AE, Eccles CU, Aryanpur J, Fisher RS. Selective depression of N-methyl--aspartate-mediated responses by dextrorphan in the hippocampal slice in rat. ***Neuropharmacology*** 1989; 28(3): 249-54.
[30] Chen HH, Chan MH. Developmental lead exposure differentially alters the susceptibility to chemoconvulsants in rats. ***Toxicology*** 2002; 173 (3): 249–57.
[31] Mesdaghinia A, Yazdanpanah H, Seddighi M, Banafshe H, Heydari A. Effect of short-term lead exposure on PTZ-induced seizure threshold in mice. ***Toxicology Lett*** 2010; 199(1): 6-9.
[32] Heydari A, Davoudi S. The effect of sertraline and 8-OH-DPAT on the PTZ_induced seizure threshold: Role of the nitrergic system. ***Seizure*** 2017; 45: 119-24.
[33] Esmaili Z, Heydari A. Effect of acute caffeine administration on PTZ-induced seizure threshold in mice: Involvement of adenosine receptors and NO-cGMP signaling pathway. ***Epilepsy Res*** 2019; 149: 1-8.
[34] Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant γ-aminobutyric acid type A (GABAA) receptors: mechanism and site of action. ***J Pharmacol Experimental Therapeutics*** 2001; 298(3): 986-95.
[35] Ronne-Engström E, Hillered L, Flink R, Spännare B, Ungerstedt U, Carlson H. Intracerebral microdialysis of extracellular amino acids in the human epileptic focus. ***J Cerebral Blood Flow Metabolism*** 1992; 12(5): 873-6.
[36] During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. ***Lancet*** 1993; 341(8861): 1607-10.
[37] Ohi Y, Tsunekawa S, Haji A. Dextromethorphan inhibits the glutamatergic synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius of guinea pigs. ***J Pharmacological Sci*** 2011; 116(1): 54-62.
[38] Annels S, Ellis Y, Davies J. Non-opioid antitussives inhibit endogenous glutamate release from rabbit hippocampal slices. ***Brain Res*** 1991; 564(2): 341-3.
[39] Cotton DB, Hallak M, Janusz C, Irtenkauf SM, Berman RF. Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. ***Am J Obstetrics Gynecol*** 1993; 168(3): 974-8.
[40] Freitas R, Sousa F, Viana G, Fonteles M. Effect of gabaergic, glutamatergic, antipsychotic and antidepressant drugs on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. ***Neurosci Lett*** 2006; 408(2): 79-83.
[41] Sato K, Morimoto K, Okamoto M. Anticonvulsant action of a non-competitive antagonist of NMDA receptors (MK-801) in the kindling model of epilepsy. ***Brain Res*** 1988; 463(1): 12-20.
[42] Gale K. Progression and generalization of seizure discharge: anatomical and neurochemical substrates. ***Epilepsia*** 1988; 29: S15-S34.
[43] Su TP, Hayashi T, Maurice T, Buch S, Ruoho AE. The sigma ١-receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. ***Trends Pharmacological Sci*** 2010; 31(12): 557-66.
[44] Chu UB, Ruoho AE. Biochemical pharmacology of the sigma-1 receptor. ***Molecular Pharmacol*** 2016; 89(1): 142-53.
[45] Matsumoto RR, Nguyen L, Kaushal N, Robson MJ. Sigma (σ) receptors as potential therapeutic targets to mitigate psychostimulant effects. ***Advances Pharmacol*** 2014; 69: 323-86.
[46] Guo L, Chen Y, Zhao R, Wang G, Friedman E, Zhang A, et al. Allosteric modulation of sigma-1 receptors elicits anti-seizure activities. ***British J Pharmacol*** 2015; 172(16): 4052-65.
[47] Vavers E, Svalbe B, Lauberte L, Stonans I, Misane I, Dambrova M, et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models in vivo. ***Behav Brain Res*** 2017; 328: 13-8.
[48] Guitart X, Codony X, Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. ***Psychopharmacology*** 2004; 174(3): 301-19.
[49] Quirion R, Bowen WD, Itzhak Y, Junien JL, Musacchio J, Rothman RB, et al. A proposal for the classification of sigma binding sites. ***Trends Pharmacological Sci*** 1992; 13: 85-6.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]