

## Effect of green tea catechins on PTZ-induced seizure in male mice

Heidarieh N<sup>1</sup>, Nikzad H<sup>2</sup>, Jamshidi-Arani T<sup>1\*</sup>

1- Islamic Azad University, Qom Branch, Department of Animal Biology, Qom, I. R. Iran.

2- Anatomical Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received March 13, 2013; Accepted July 6, 2013

### Abstract:

**Background:** Epilepsy is the second most common neurological disorder after stroke. Medicinal herbs containing alternative natural drug and different properties are suitable for designing new drugs to treat epilepsy. The purpose of this study was to examine the effect of intraperitoneal injection of green tea catechins on pentylenetetrazol (PTZ)-induced seizure in male mice.

**Materials and Methods:** In this study, 48 NMRI male mice (6 groups of 8 mice each) received different doses of catechin (25, 50, 100, 150 & 200 mg/kg) and normal saline (control). After 30 minutes of treatment, all animals were injected PTZ (80 mg/kg, i.p) to induce seizure. Then the seizure onset and the duration of the seizure phases were measured and recorded in the experimental and control groups.

**Results:** The results of this study showed that some concentrations (100, 150 & 200 mg/kg) of catechins delayed the onset (threshold) and stages (1, 2, 3, 4 and 5) of PTZ-induced seizures compared with the control group ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** It seems that an intraperitoneal injection of green tea catechins can delay the seizure onset in different stages of seizure.

**Keywords:** Green tea catechins, Seizure, PTZ, Epilepsy, Male mice

\* Corresponding Author.

**Email:** tayebejamshidy@yahoo.com

**Tel:** 0098 913 363 6689

**Fax:** 0098 361 446 0459

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Septamber, 2013; Vol. 17, No 4, Pages 331-337*

Please cite this article as: Heidarieh N, Nikzad H, Jamshidi-Arani T. Effect of green tea catechins on PTZ-induced seizure in male mice. *Feyz* 2013; 17(4): 331-7.

# بررسی اثر کاتچین چای سبز بر تشنجات ایجاد شده با پنتیلین تترازول در موش سوری نر

نسرین حیدریه<sup>۱</sup>، حسین نیکزاد<sup>۲</sup>، طیبه جمشیدی آرانی<sup>۳\*</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** صرع شایع‌ترین اختلال عصبی پس از سکته مغزی می‌باشد. گیاهان دارویی با داشتن مواد دارویی متنوع طبیعی و خواص متفاوت، گزینه مناسبی برای کشف داروهای جدید جهت مداوای صرع می‌باشند. در این تحقیق اثر کاتچین چای سبز بر تشنجات ناشی از تزریق درون صفاقی پنتیلین تترازول (PTZ) در موش سوری نر مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه موش‌های سوری نر نژاد NMRI در ۶ گروه (n=۸) دوزهای مختلف کاتچین (۲۰۰، ۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰، ۲۵ mg/kg) و یگ گروه (کنترل) نرمالین سالین، دریافت کردند و بعد از ۳۰ دقیقه به هر حیوان ۸۰ mg/kg پنتیلین تترازول به منظور ایجاد تشنج تزریق شد. تمامی تزریقات به صورت درون صفاقی انجام گرفت. سپس، زمان شروع حملات تشنجی و مدت زمان هر یک از مراحل تشنج در گروه‌های آزمایش و کنترل اندازه‌گیری و ثبت گردید.

**نتایج:** نتایج بررسی نشان داد که دوزهای ۱۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg باعث تأخیر در شروع حملات تشنجی (آستانه تشنج) و فازهای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ تشنج نسبت به گروه کنترل می‌شوند ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** در مجموع می‌توان گفت تزریق درون صفاقی کاتچین سبب ایجاد تأخیر در شروع حملات در فازهای مختلف تشنج می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** کاتچین چای سبز، تشنج، پنتیلین تترازول، صرع، موش سوری نر

دوره ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۲، صفحات ۳۳۷-۳۳۱

## مقدمه

به دلیل تنوع علل تشنج، داروها کمتر به صورت اختصاصی برای هریک از علل فوق اثر می‌کنند. حدود ۱ درصد مردم دنیا مبتلا به صرع هستند و تقریباً ۱۰ درصد جمعیت تشنج را تجربه می‌کنند. اگر چه با درمان استاندارد در ۸۰ درصد موارد می‌توان حملات تشنج را کنترل کرد، با این همه میلیون‌ها نفر صرع کنترل نشده دارند [۴]. با وجود پیشرفت‌های زیاد در عرصه علم پزشکی و داروسازی، درمان بیماران صرعی و اختلالات تشنجی همواره از چالش‌های پیش روی پزشکان و محققان بوده است. امروزه در درمان صرع از ترکیباتی استفاده می‌کنند که دارای سه مکانیسم اثر زیر است: تقویت جریان های گابارژیک مهار، کاهش جریانات تحریکی گلوتاماترژیک و تعدیل جریان‌های یونی به خصوص یون‌های سدیم، کلسیم و کلر [۵]. در برخی موارد، با عود بیماری، سمیت و آثار جانبی داروهای مصرفی افزایش یافته و بیمار بایستی یک دوره درمان طولانی مدت را طی کند [۶]. چای بعد از آب پر طرف‌دارترین نوشیدنی در جهان می‌باشد. چای سبز حاوی کافئین، کاتچین، پلی فنول، ویتامین B، C، E، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین، فیبر، لیپید و کارتنوئیدهاست [۷]. در گذشته مطالعات وسیعی در رابطه با چای و ترکیبات فلاونوئید آن انجام گرفته است. فلاونوئیدها حاصل از متابولیسم ثانویه گیاهان می‌باشند که به‌طور گسترده‌ای در قلمرو گیاهان یافت می‌شوند. فلاونوئیدها را می‌توان بر اساس ساختار و موقعیت حلقه هتروسیکلیک اکسیژن به شش گروه فلاون‌ها، فلاوان‌ها، ایزوفلاون‌ها، فلاوانول‌ها و آنتوسیانین‌ها تقسیم‌بندی نمود. مهمترین فلاونوئید

تشنج رویداد محدود عمل مغزی است که ناشی از تخلیه غیر طبیعی نورون‌های مغزی می‌باشد. علائم بالینی صرع شامل یک پدیده ناگهانی موقت غیر طبیعی از قبیل: تغییرات سطح هوشیاری، حرکتی، حسی، اتونومیک و یا روانی است [۱]. تا به امروز مکانیسم صرع و عوامل موثر در بروز آن به‌طور دقیق و کامل شناسایی نشده است. علل حملات تشنج متعدد بوده و بیماری‌های گوناگون عصبی از عفونت تا تومور و ضربه مغزی را در بر می‌گیرد. حدود ۳۰ درصد از تشنجات، ناشی از اختلال سیستم اعصاب مرکزی است [۲]. در کل تشنجات اپی‌لپتیک در اثر به هم خوردن تعادل بین نورون‌های تحریکی و مهارتی ایجاد می‌شود. در این میان مهم‌ترین نقش را نوروترانسمیترهای گابا و گلوتامات بر عهده دارند [۳، ۱]. دارو درمانی در اغلب بیماران صرعی بر اساس طبقه‌بندی تجربی تشنجات صورت می‌گیرد.

<sup>۱</sup> استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، گروه زیست شناسی جانوری، قم، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> کارشناس ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، گروه زیست شناسی جانوری، قم،

ایران

## \* نشانی نویسنده مسئول:

آران و بیدگل، خیابان محمد هلال، کوچه هلال ششم

تلفن: ۰۹۱۳۳۶۳۶۸۹ | دورنویس: ۰۳۶۱ ۴۴۶۰۴۵۹

پست الکترونیک: tayebejamshidy@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۲/۲۳ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۴/۱۵

شده به وسیله GABA را مهار می کند [۲۲،۲۱]. لذا، در این تحقیق اثر کانچین چای سبز بر آستانه تشنج و مدت زمان هریک از مراحل تشنج (فازهای تشنج) ناشی از پنتیلن ترازول در موش سوری نر مورد بررسی قرار گرفته است.

### مواد و روش ها

حیوانات و شرایط آزمایش: ۸ راس موش سوری نر نژاد NMRI با وزن ۲۵-۳۲ گرم از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کاشان تهیه شد. موش ها در اتاق حیوانات مرکز نگهداری شدند. حیوانات در ۶ گروه (n=۸) تقسیم بندی شده و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۱ تا ۲۵ درجه سانتی گراد و دسترسی آزاد به آب و غذای آماده استاندارد مورد مراقبت قرار گرفتند. از هر موش فقط برای یک بار آزمایش استفاده شد. کلیه اصول کار بر روی حیوانات مطابق استاندارد رعایت گردید [۲۳].

داروها و مواد: پنتیلن ترازول (PTZ) و کانچین با خلوص ۹۰ درصد از شرکت Sigma-Aldrich خریداری شد.

گروه های مورد مطالعه: گروه های آزمایش دوزهای ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ و ۱۵۰ و ۲۰۰ mg/kg کانچین و گروه کنترل نرمالین سالین را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. پس از ۳۰ دقیقه به منظور القاء تشنج، پنتیلن ترازول (۸۰ mg/kg) به صورت درون صفاقی تزریق گردید [۲۴]. لازم به ذکر است که در آزمایشات و تحقیقات داروها روی حیوانات، دوزها به صورت تصادفی انتخاب می شود. با توجه به اینکه قبلا در موش های صحرایی دوز ۵۰ چای سبز به صورت خوراکی مورد آزمایش قرار گرفته بود [۱۹]، با در نظر گرفتن نوع موش (سوری) و نوع آزمایش (تزریق درون صفاقی) در این تحقیق از دوز ۲۵ تا ۲۰۰ mg/Kg استفاده شد. حیوانات بعد از تزریق PTZ حداقل به مدت ۲۰ دقیقه مورد مشاهده قرار گرفتند و پاسخ های تشنجی حیوانات به صورت زیر طبقه بندی شدند: آستانه: بدون پاسخ، از لحظه تزریق PTZ تا فاز ۱؛ فاز ۱: انقباض عضلات صورت و گوش ها و writhing یا کشیدن بدن و اندام های جلویی (تشنجات منفرد میو کلونیک سر)؛ فاز ۲: تکان های انقباضی شوک گونه عضلانی بدون پرش (تشنجات مکرر سر همراه با تکان های ناگهانی اندام قدامی)؛ فاز ۳: تکان های انقباضی شوک گونه عضلانی همراه با پرش (تشنج کل بدن و اندام حرکتی قدامی - معمولا پاها از هم باز شده، دم راست می شود)؛ فاز ۴: افتادن به پهلو با تشنج های کلونیک - تونیک عمومی شده (گاهی اوقات روی دو تا پا می ایستد)؛ و فاز ۵: افتادن به پشت به همراه تشنج های کلونیک - تونیک عمومی شده [۲۵].

موجود در چای فلاونول یا به طور دقیق تر کانچین ها می باشند [۸]. کانچین ها آنتی اکسیدانند و دارای اثرات مفیدی در بدن می باشند. (+) کانچین (C)؛ (-) ایپی کانچین (EC)؛ (-) ایپی گالوکاتچین (EGC)؛ (-) ایپی کانچین گالات (ECG)؛ (-) ایپی گالوکاتچین گالات (EGCG)؛ و (-) گالوکاتچین گالات (GCG) شش کانچین موجود در چای هستند. کانچین ها ۲۵ تا ۳۵ درصد از وزن خشک چای سبز را در بر می گیرند [۹]. ویژگی های زیستی چای مانند خاصیت آنتی اکسیدانی [۱۱،۱۰]، ضد میکروبی [۱۲،۱۱]، ضد سرطانی [۱۳،۱۱] و ضد جهش زا [۱۱] را مربوط به کانچین ها می دانند. رادیکال های آزاد می توانند سبب اثرات مخرب در سلول به ویژه DNA، پروتئین ها و لیپیدها شده و با پراکسیداسیون لیپیدها در نهایت منجر به آپوپتوز گردند [۱۴]. به خوبی ثابت شده است که کانچین دارای خواص مهار کننده رادیکال های آزاد بوده و به عنوان آنتی اکسیدان بیولوژیک عمل می کند. کانچین می تواند سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل را مهار کند [۱۶،۱۵]. علاوه بر اثرات مستقیم آنتی اکسیدانی کانچین ها، آنها می توانند به طور غیر مستقیم، آنتی اکسیدان های آندروژنی بدن را افزایش دهند. موش هایی که عصاره چای سبز دریافت کرده اند افزایش سطوح آنتی اکسیدان های درونی، از قبیل گلوکاتیون پراکسیداز، ردوکتاز و سوپر اکسید دسموتاز (SOD) و کاتالاز را نشان داده اند [۱۷]. به دنبال مطالعاتی در ژاپن مشخص شده است که بین صرف چای و عملکردهای رفتاری در افراد مسن ارتباط وجود دارد؛ به طوری که با صرف ۲ فنجان یا بیشتر، چای سبز در روز میزان اختلالات روانی کاهش می یابد. چای سبز فعالیت سلول های مغز را به ویژه در بخش های مربوط به حافظه، تقویت و تحریک می کند. هم چنین، با نوشیدن چای سبز بدن مقاوم تر شده و آرامش اعصاب و دوری از فشارهای عصبی را به ارمغان می آورد. از آنجایی که بسیاری از بیماری ها ارتباط مستقیم با استرس و سیستم عصبی دارند، نوشیدن این چای را می توان برای بسیاری از بیماری ها مفید دانست [۱۸]. هم چنین، مطالعات نشان می دهند که موش های صحرایی که ۷ تا ۱۵ روز ۵۰ mg/Kg عصاره بدون کافئین چای سبز را به صورت خوراکی دریافت نموده اند، در اثر تزریق PTZ دیرتر مبتلا به تشنج گشته اند و افزایش وزن کمتری داشته اند [۱۹]. تشنجات ایجاد شده به وسیله آنتاگونیست GABA، پنتیلن ترازول (PTZ) معمولا به عنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان به کار برده می شوند و تکرار پذیری بسیار بالا و فراهم کردن زمینه ای برای مقایسه ترکیبات مختلف شیمیایی ضد تشنج تحت شرایط استاندارد از محاسن این دارو است [۲۰]. این ماده تشنج را به طور رقابتی گیرنده GABA را احتمالا از طریق تداخل آلوستیک با این گیرنده آنتاگونیزه کرده و جریان یون کلراید ایجاد

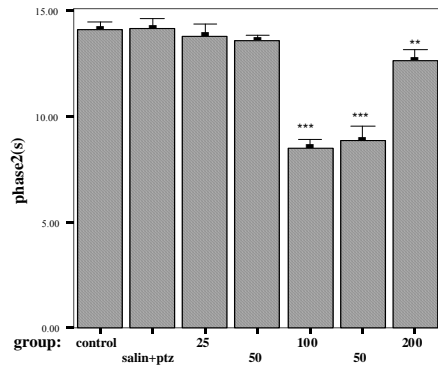
تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی موردتجزیه و تحلیل قرار گرفتند و سطح معنی‌دار بودن  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

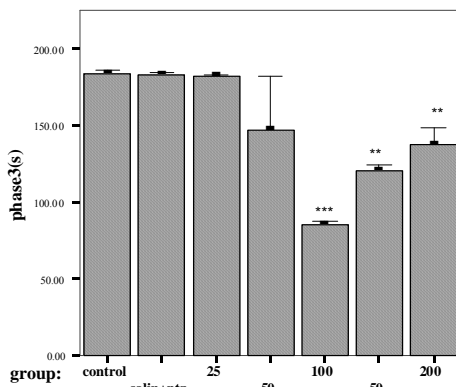
نتایج

روند پاسخ‌گویی در گروه شاهد بعد از تزریق PTZ شامل یک زمان نهفتگی کوتاه بود که در این مدت حیوانات هیچ‌گونه واکنشی را نشان نمی‌دادند، سپس علائم اولیه در آنها ظاهر می‌گردید که به‌صورت کشیدن بدن و یا دست و پا (Writhing) و سپس ایجاد موج تشنجی در تمام بدن حیوان بود. بعد از آن انقباضات میوکلونیک و بالاخره تشنجات عمومی تونیک - کلونیک مشاهده شد که منجر به خم شدن یا برگشتن حیوان بر روی یک طرف بدن بود. تزریق کاتچین قبل از تزریق سیستمیک PTZ سبب تاخیر در بروز این علائم در مقایسه با گروه شاهد گردید. نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد بین گروه‌های کنترل (دریافت کننده سالین و PTZ) و دریافت‌کننده کاتچین با دوزهای ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ mg/kg از آستانه تشنج معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0.001$ ).

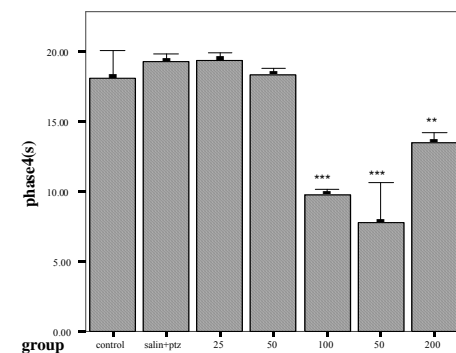
نمودارهای شماره ۲ و ۳ نشان می‌دهد بین گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده کاتچین با دوز ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ mg/kg از نظر فاز ۱ و ۲ تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0.001$ ).



نمودار شماره ۳- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر فاز ۲ تشنج  
\*\*\* $P < 0.001$  ، \*\* $P < 0.01$

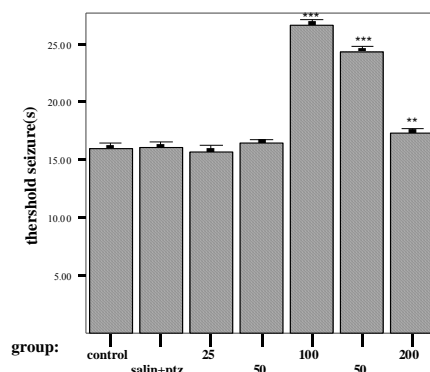


نمودار شماره ۴- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر فاز ۳ تشنج  
\*\*\* $P < 0.001$  ، \*\* $P < 0.01$

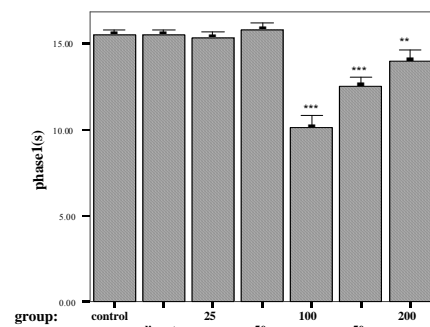


نمودار شماره ۵- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر فاز ۴ تشنج  
\*\*\* $P < 0.001$  ، \*\* $P < 0.01$

نمودارهای شماره ۴، ۵، و ۶ نیز نشان می‌دهند بین گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده کاتچین با دوزهای ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ mg/kg



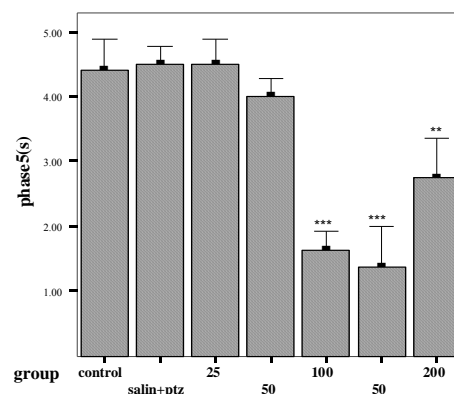
نمودار شماره ۱- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر آستانه تشنج  
\*\*\* $P < 0.001$  ، \*\* $P < 0.01$



نمودار شماره ۲- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر فاز ۱ تشنج  
\*\*\* $P < 0.001$  ، \*\* $P < 0.01$

اثر کرده و اثر مهارى گابا را كم مى‌كند و در نتيجه سبب مى‌شود كه اثرات اين دوزها نسبت به دوز ۱۰۰ كمتر باشد. لازم به ذكر است با افزايش دوز مرگ و مير هم افزايش يافته و پيشترين مرگ و مير در دوز ۲۰۰ mg/Kg مشاهده شد كه اين امر مانع ادامه آزمايش گرديد. گيرنده GABAA گيرنده ناقل عصبى مهارى برجسته در سيستم اعصاب مركزي مهره‌داران است. هنگام فعال بودن گيرنده، كانال كلرايد گيرنده باز شده، منجر به جريان يون كلر و هايپرپلاريزاسيون عصبى مى‌شود [۲۲]. اين گيرنده داراى چندين جايگاه اتصال آلوسترىك است كه از طريق آن داروهاى مختلف مى‌توانند جريان يون كلرايد ايجاد شده به وسيله GABA را تنظيم كنند. بنزوديازپين و باربیتورات‌ها به عنوان تقويت كننده- هاى جريان يون كلرايد ناشى از GABA شناخته شده‌اند [۲۵،۲۰]. در مقابل، داروهائى نظير پيكرتوكسين و چند داروى ديگر به سركوب كردن جريان كلرايد واسطه‌گرى شده به وسيله GABA معروف هستند. به‌خوبى مشخص شده است كه PTZ با عمل روى جايگاه پيكرتوكسين كمپلكس گيرنده GABA عمل مى‌كند [۲۱]. اين عامل به‌وفور براى ايجاد مدل‌هاى حيوانى تشنجات ناشى از مواد شيميايى به كار برده مى‌شود كه قابليت زياد تكررپذيرى اين مدل و نيز فراهم كردن زمينه‌اى براى مقايسه ماهيت ضد تشنجى مواد مختلف تحت شرايط استاندارد از محاسن اين ماده است [۲۰]. كاتچين از گروه فلاونويدها مى‌باشد و مطالعات متعددى به اثرات فلاونويدها بر سيستم عصبى اشاره کرده‌اند [۲۶]. نشان داده شده است كه عمده اين تركيبات ليگاندهائى براى گيرنده‌هاى GABAA در سيستم اعصاب مركزي مى‌باشند [۲۷]. به علاوه، اشاره شده است كه آن‌ها به عنوان مولكول‌هاى شبه بنزوديازپيني عمل مى‌كنند [۲۸]. بنا بر اين، مى‌توان نتيجه گرفت كه ممكن است كاتچين از طريق جايگاه گابارژيک توانسته بر گيرنده‌هاى GABAA اثر گذاشته و از طريق افزايش ورود يون كلر به داخل نورون باعث افزايش آستانه تشنج و کوتاه كردن فازهاى تشنج گردد. افزايش راديكال‌هاى آزاد و پراكسيداسيون ليپيدها، يکى از مكنيسم‌هاى اصلى نوروپاتى و به دنبال آن تخریب نورون‌هاى عصبى و ايجاد آنسفالوپاتى است كه باعث ايجاد تشنج در بيماران مى‌شود [۲۹]. راديكال‌هاى آزاد حاوى اكسيژن كه تحت عنوان گونه‌هاى واكنش‌گر اكسيژنى ناميده مى‌شوند (ROS)، مهم‌ترين راديكال‌هاى آزاد بيولوژيک هستند. به دليل آنكه راديكال‌هاى آزاد يک يا تعداد بيشترى الكترون نابرابر دارند به شدت ناپايدار هستند. اين راديكال‌ها در بدن الكترون مى‌گيرند يا از دست مى‌دهند، و در نتيجه به سلول‌ها، پروتئين‌ها و DNA صدمه مى‌زنند. استرس اكسيدايى زمانى روى مى‌دهد كه توليد مولكول‌هاى مضر به نام

نظر فاز ۳، ۴، و ۵ تشنج (به ترتيب) تفاوت معنی‌دارى وجود دارد ( $P < 0.001$ ).



نمودار شماره ۶- اثر دوزهاى مختلف کاتچين بر فاز ۵ تشنج  
\*\*\* $P < 0.001$ ، \*\* $P < 0.01$

بنابراين با توجه به نتايج مشاهده شده مى‌توان نتيجه گرفت كه كاتچين با دوزهاى ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ آستانه تشنج را در همه فازهاى تشنج افزايش داده كه اين افزايش در دوز ۱۰۰ بيشترين ميزان بوده است.

## بحث

علت عمده توجه به استفاده از طب سنتى و گياهان داروئى در کنترل بيمارى‌ها اين است كه گياهان داروئى از قرن‌ها پيش مورد استفاده پزشكى بوده‌اند و اثرات درمانى و كم ضرر بودن آنها در طول سال‌هاى متمادى به اثبات رسيده است. D'avila و همكارانش نشان دادند كه مصرف خوراكى ۵۰ mg/Kg چاى سبز بدون كافئين در موش‌هاى صحرايى سبب مى‌شود تا فاصله زمانى بين تزريق PTZ تا ايجاد تشنج افزايش يابد و موش‌هاى كه ۷ تا ۱۵ روز چاى سبز مصرف کرده‌اند افزايش وزن كمترى داشته باشند [۱۹]. در اين مطالعه تزريق دوزهاى ۱۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/Kg كاتچين چاى سبز به صورت درون صفاقى سبب گرديد تا آستانه تشنج ناشى از تزريق درون صفاقى PTZ افزايش و مدت زمان هر يك از فازهاى تشنج در موش‌هاى سورى نر کاهش يابد. نتايج حاكى از آن است كه دوز ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ mg/Kg باعث افزايش مدت زمان آستانه تشنج و کاهش مدت زمان فازهاى تشنج گرديد. در اين ميان دوز ۱۰۰ بهترين اثر را داشت، كه احتمالاً بيش‌ترين اثر را بر سيستم گابارژيک گذاشته است. با افزايش دوز (۱۵۰ و ۲۰۰ mg/Kg) احتمالاً بر نورو- ترانسميترهاى ديگر مانند دوپامين و گلوتامات اثر گذاشته و سبب افزايش آنها گرديده است كه اين نوروترانسميترها بر سيستم گابا

گیرنده NMDA اثر کرده و از ورود یون کلسیم جلوگیری می‌کند [۳۲]. احتمالاً اپی‌گالوکاتچین نیز با مهار caspase3 از تجمع ROS می‌کاهد و می‌تواند سمیت گلوتامات را با کاهش تولید ROS کاهش داده و در نتیجه آسیب عصبی را کم کند [۳۳]. با توجه به مطالب فوق و خاصیت آنتی‌اکسیدانی کاتچین می‌توان بیان کرد که احتمالاً اثر ضد تشنجی ماده مذکور به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی آن بر ROS می‌باشد.

#### نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت که تجویز درون صفاقی کاتچین با دوزهای ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ برای موش‌های سوری نر، آستانه تشنج را در همه فازهای تشنج افزایش داده که این افزایش در دوز ۱۰۰ بیشترین میزان بوده است.

#### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از اساتید دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم و مرکز تحقیقات علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی کاشان بالاخص آقایان جلالی و مهندس باهنر به دلیل همکاری صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

#### References:

- [1] Lott RS, Mcauley JW. Seizure disorders. In: Koda Kimble MA, Young LY. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 7<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 52-102.
- [2] Coulter DA. Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression function, and inhibitory synaptic properties. *Int Rev Neurobiol* 2001; 45: 237-52.
- [3] Faingold CL. Emergent properties of CNS neuronal networks as targets for pharmacology: application to anticonvulsant drug action. *Prog Neurobio* 2004; 72(1): 55-85
- [4] Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy, report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6): 796-803.
- [5] Roger JP, Brain SM. Anticonvulsant drugs. In: Katzung BG. Basic and Clinical pharmacology. 8<sup>th</sup> ed. USA; 2001. p. 320-48.
- [6] Gale K. Role of GABA in the genesis of chemoconvulsant seizures. *Toxicol Lett* 1992; 5-64.
- [7] Yang Cs, Lamber JD, Jihyeung J, Gang Lu, Sang S. Tea and cancer prevention, Molecular mechanism and human relevance. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224(3): 265-73.
- [8] Wiseman SA, Balentine DA, Frei B.

رادیکال‌های آزاد بیش از ظرفیت حفاظت بخشی دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی باشد. آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که محصولات فعال شیمیایی مانند رادیکال‌های آزاد آسیب رسان به بدن که در نتیجه متابولیسم تولید می‌شوند را خنثی می‌کنند. فنل‌ها و پلی‌فنل‌های گیاهان به علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی‌شان نقش مهمی در جلوگیری از شرایط بیماری‌زایی مختلف از قبیل سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های تخریب اعصاب مرتبط با استرس‌های اکسیداتیو، ایفا می‌کنند. این ترکیبات دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد ویروسی، آنتی‌بیوتیکی و ضد توموری نیز هستند [۳۰]. بنابراین، از آنجایی که کاتچین یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مهم می‌باشد، از طریق مهار رادیکال‌های آزاد توانسته اثرات ضد تشنجی داشته باشد. مطالعات نشان می‌دهند که فعال شدن گیرنده‌های NMDA رفتارهای تشنجی و اضطرابی را در حیوانات آزمایشگاهی افزایش می‌دهند [۳۱]. به‌خوبی ثابت شده است که PTZ، اثرات مخربی را روی ویژگی‌های غشاء نورون‌ها دارد. PTZ کانال‌های پتاسیمی و کلسیمی را تحت تاثیر قرار داده و ذخایر یون‌های کلسیمی درون سلولی را آزاد می‌کند. ورود یون کلسیم از رسپتور NMDA سبب فعال شدن caspase3 گشته و سبب افزایش تولید ROS و آسیب عصبی می‌گردد، پلی‌فنل‌ها بر

- Antioxidants in tea. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997; 37(8): 705-18.
- [9] Sutherland BA, Rahman RM, Appleton I. Mechanism of action green tea catechin, with focus on ischemia-induced neurodegeneration. *J Nutr Biochem* 2006; 17(5): 291-306.
- [10] Wang H, Provan GJ, Helliwell K. Tea flavonoids: their functions, utilisation and analysis. *Trends Food Sci Technol* 2000; 11: 152-160.
- [11] Uzunalic AP, Skerget M, Knez Z, Weinreich V, Otto F, Gruner S. Extraction of active ingredients from green tea (*Camellia sinensis*): Extraction efficiency of major Catechins and Coffeine. *Food Chemistry* 2006; 96(4): 597-605.
- [12] Bauzinet L, labbe D, Tremblay A, frodution of green tea EGC- and EGCG- enriched fractions by a two- step extraction procedure. *Seperation Purification Technol* 2007; 56: 53-6.
- [13] Herodez SS, Hadolin M, Skerget M, Knez Z. Solvent extraction study of antioxidant from balm (*Mellissa officinalis* L.) leaves. *Food Chem* 2003; 80: 272-82.
- [14] Watanabe H, Kobayashi A, Yamamoto T, Suzuki S, Hayashi H, Yamazaki N. Alterations of human erythrocyte membrane fluidity by oxygen-derived free radicals and calcium. *Free Radic Biol Med* 1990; 8(6): 507-14.

- [15] Ruch RJ, Cheng SJ, Klaunig JE. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis* 1989; 10(6): 1003-8.
- [16] Zhao B, Guo Q, Xin W. Free radical scavenging by green tea polyphenols. *Methods Enzymol* 2001; 335: 217-31.
- [17] Nelson BC, Sharpless KE. Quantification of the predominant monomeric catechins in baking chocolate standard reference material by LC/APCI-MS. *J Agric Food Chem* 2003, 51(3): 531-7.
- [18] Mandel SA, Amit T, Kalfon L, Reznichenko L, Youdim MB. Targeting multiple neurodegenerative diseases etiologies with multimodal-acting green tea catechins. *J Nutr* 2008; 138(8): 1578S-1583S.
- [19] D'Avila BF, Esteves Lopez MC, Patrícia FA, Araujo Restini CB. Effect of Green Tea (*Camellia sinensis*) on Epileptic Seizures by Pentylentetrazol (PTZ) in Rats. *Pharmacologia* 2011; 2(12): 362-8.
- [20] Samini M, Shafarodi H, Elahedini S, Lyndon effect on clonic seizure threshold induced by PTZ in mice. *Tehran Univ Med J* 2005; 63(7): 36-529. [in Persian]
- [21] Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(3): 986-95.
- [22] Bowd AD. Ethics and animal experimentation. *Am Psychol* 1980; 35: 224-5.
- [23] Defeo MR, Mecarelli O, Ricci G, Rina MF. Effects of carbamazepine on Bicuculline and pentylentetrazol- induced seizures in developing rats. *Brain Dev* 1991; 13(5): 343-7.
- [24] Pericic D, Svob D, Jazvinscak M, Mirkovic K. Anticonvulsive effect of swim stress in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66(4): 879-86.
- [25] Hervers W, Luddens H. The diversity of GABAA receptor. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtype. *Mol Neurobiol* 1998; 18(1): 35-86.
- [26] Tsang SY, Xue H. Development of effective therapeutics targeting the GABAA receptor: naturally occurring alternatives. *Cur Pharm Des* 2004; 10(9): 1035-44.
- [27] Marder M, Paladini AC. GABAA-receptor ligands of flavonoid structure. *Cur Top Med Chem* 2002; 2(8): 853-67.
- [28] Kahnberg P, Lager E, Rosenberg C. Refinement and evaluation of a pharmacophore model for flavone derivatives binding to the benzodiazepine site of the GABA (A) receptor. *J Med Chem* 2002; 45(19): 4188-201.
- [29] Bloms-Funke P, Musshoff U, Madeja M, Spener F, Speckmann EJ. Decrease and increase of response to glutamate receptor agonist RNA-injected xenopus oocytes by the epileptogenic agent pentylentetrazol. *Neurosci Lett* 1994; 181(1-2): 161-4.
- [30] Apak R, Güçlü K, Demirata B, Ozyürek M, Celik SE, Bektaşoğlu B, et al. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules* 2007; 12(7): 1496-547.
- [31] O' Tuathaigh CMP, O'connor AM, O'sullivan GJ, Lai D, Harvey R, Croke DT, et al. Disruption to social dyadic interactions but not emotional/ anxiety related behavior in mice with heterozygous knockout of the schizophrenia risk gene neuregulin-1. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2008; 32(2): 462-66.
- [32] Atapour N, Kalantaripour TP, Nourpanah M, Niazi M. chemical kindling and seizure susceptibility in morphine dependent rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(6): 483-7.
- [33] Ebrahimi A, Schluesener H. natural polyphenols against neurodegenerative disorders: potentials and pitfalls. *Ageing Res Rev* 2012; 11(2): 329-45.