

## **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 September, 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 پنتیلن ترازوول در موش سوری نر

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

خلاصه:

**سابقه و هدف:** صرع شایع ترین 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 پنتیلن ترازوول (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 (۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۲۵۰ mg/kg) و یگ گروه (کنترل) نرمالین سالین، دریافت کردند و بعد از ۳۰ دقیقه به هر حیوان ۸۰ mg/kg پنتیلن ترازوول بهمنظور 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 ۱۰۰ و ۱۵۰ 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، پنتیلن ترازوول، صرع، موش سوری نر  
دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۲، صفحات ۳۳۷-۳۳۱

بهدلیل 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 جریان‌های گاباژیک مهاری، کاهش جریانات تحریکی گلوتاماتژیک 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 باستی یک دوره درمان طولانی مدت را طی کند [۶]. چای بعد از آب پر طرف‌دارترین نوشیدنی در جهان می‌باشد. چای سبز حاوی کافئین، کاتچین، پلی‌فنول، ویتامین C، E، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین، فیر، لیپید و کارتنوئیدهاست [۷]. در گذشته مطالعات وسیعی در رابطه با چای و ترکیبات فلاونوئید آن انجام گرفته است. فلاونوئیدها حاصل از متabolیسم ثانویه گیاهان می‌باشند که به طور گستره‌ای در قلمرو گیاهان یافت می‌شوند. فلاونوئیدها را می‌توان بر اساس ساختار و موقعیت حلقه هتروسیکلیک اکسیژن به شش گروه فلاون‌ها، فلاون‌ها، ایزوفلاون‌ها، فلاوانول‌ها و آنتوکسیانین‌ها تقسیم‌بندی نمود. مهمترین فلاونوئید

## مقدمه

تشنج رویداد محدود عمل مغزی است که ناشی از تخلیه غیر طبیعی نورون‌های مغزی می‌باشد. علاوه بالینی صرع شامل یک پدیده ناگهانی وقت 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 به طور 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 ابی‌لپتیک در اثر به هم خوردن تعادل بین نورون‌های تحریکی و مهاری 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 زیست‌شناسی جانوری، قم، ایران

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

<sup>۳</sup> کارشناس ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، گروه زیست‌شناسی جانوری، قم، ایران

\* لشان نویسنده مسئول:

آران و بیدگل، خیابان محمد هلال، کوچه هلال ششم

تلفن: ۰۳۶۱ ۴۴۶۰۴۵۹، دورنوبیس: ۰۹۱۳ ۳۶۳۶۶۸۹

پست الکترونیک: tayebejamshidy@yahoo.com

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

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

### مواد و روش‌ها

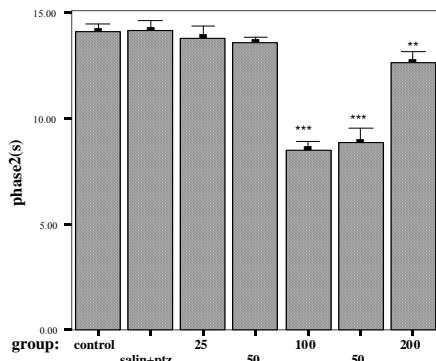
حیوانات و شرایط آزمایش: ۴۸ راس موش سوری نر نژاد NMRI با وزن ۳۲-۲۵ گرم از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کاشان تهیه شد. موش‌ها در اتاق حیوانات مرکز نگهداری شدند. حیوانات در ۶ گروه (n=۸) تقسیم‌بندی شده و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۱ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذای 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: پتیلن ترازوول (PTZ) و کاتچین با خلوص ۹۰ درصد از شرکت Sigma-Aldrich خریداری شد.

گروه‌های مورد مطالعه: گروه‌های آزمایش دوزهای ۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ و ۱۵۰ و mg/kg ۲۰۰ کاتچین و گروه کنترل نرمالین سالین را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. پس از ۳۰ دقیقه به‌منظور القاء تشنج، پتیلن ترازوول (۸۰mg/kg) به صورت درون صفاقی تزریق گردید [۲۴]. لازم بدعا ک است که در آزمایشات و تحقیقات داروها روی حیوانات، دوزها به صورت تصادفی انتخاب می‌شود. با توجه به اینکه قبل در موش‌های 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 پاسخ‌های تشنجی حیوانات به صورت زیر طبقه‌بندی شدند: آستانه: بدون پاسخ، از لحظه تزریق PTZ تا فاز ۱؛ فاز ۱: انقباض عضلات صورت و گوش‌ها و writhing یا کشیدن بدن و اندام‌های جلویی (تشنجات منفرد میو کلونیک سر): فاز ۲: تکان‌های انقباضی شوک گونه عضلانی بدون پرش (تشنجات مکرر سر همراه با تکان‌های ناگهانی اندام قدامی): فاز ۳: تکان‌های انقباضی شوک گونه عضلانی همراه با پرش (تشنج کل بدن و اندام حرکتی قدامی - معمولاً پاها از هم باز شده، دم راست می‌شود): فاز ۴: افتادن به پهلو با تشنج‌های کلونیک - تونیک عمومی شده (گاهی اوقات روی دو تا پا می‌ایستد): و فاز ۵: افتادن به پشت به همراه تشنج‌های کلونیک - تونیک عمومی شده [۲۵].

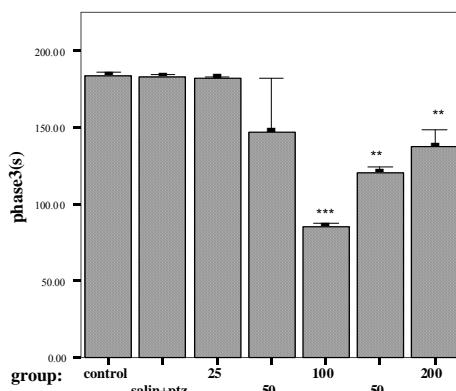
موجود در چای فلاونول یا به‌طور دقیق‌تر کاتچین‌ها می‌باشد [۸]. کاتچین‌ها آنتی‌اکسیدان‌اند و دارای اثرات مفیدی در بدن می‌باشند. (+) کاتچین (C): (-) اپی‌کاتچین (EC): (-) اپی‌گالوکاتچین (EGC): (-) اپی‌کاتچین گالات (GCG): (-) اپی‌گالوکاتچین گالات (EGCG): و (-) گالوکاتچین گالات (GCG) شش کاتچین موجود در چای هستند. کاتچین‌ها ۲۵ تا ۳۵ درصد از وزن خشک چای سبز را در بر می‌گیرند [۹]. ویژگی‌های زیستی چای مانند خاصیت آنتی‌اکسیدانی [۱۰،۱۱،۱۰]، ضد میکروبی [۱۱،۱۲]، ضد سرطانی [۱۳،۱۱] و ضد جهش‌زایی [۱۱] را مربوط به کاتچین‌ها می‌دانند. رادیکال‌های آزاد می‌توانند سبب اثرات مخرب در سلول به ویژه DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها شده و با پراکسیداسیون لیپیدها در نهایت منجر به آپوپتوز گردند [۱۴]. به خوبی ثابت شده است که کاتچین دارای خواص مهار کننده رادیکال‌های آزاد بوده و به عنوان آنتی‌اکسیدان بیولوژیک عمل می‌کند. کاتچین می‌تواند سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل را مهار کند [۱۵،۱۶]. علاوه بر اثرات مستقیم آنتی‌اکسیدانی کاتچین‌ها، آنها می‌توانند به‌طور غیر مستقیم، آنتی‌اکسیدان‌های آندروزنی بدن را افزایش سطوح آنتی‌اکسیدان‌های درونی، از قبیل گلوتاتیون پراکسیداز، ردوکتاز و سوپر اکسید دسموتاز (SOD) و کاتالاز را نشان داده‌اند [۱۷]. به دنبال مطالعاتی در ژاین مشخص شده است که بین صرف چای و عملکردهای رفتاری در افراد مسن ارتباط وجود دارد؛ بدطوری که با صرف ۲ فنجان یا بیشتر، چای سبز در روز میزان اختلالات روانی کاهش می‌یابد. چای سبز فعالیت سلول‌های مغز را به ویژه در بخش‌های مربوط به حافظه، تقویت و تحریک می‌کند. هم‌چنین، با نوشیدن چای سبز بدن مقاومت رشد و آرامش اعصاب و دوری از فشارهای عصبی را به ارمنان می‌آورد. از آنجایی که بسیاری از بیماری‌ها ارتباط مستقیم با استرس و سیستم عصبی دارند، نوشیدن این چای را می‌توان برای بسیاری از بیماری‌ها مفید دانست [۱۸]. هم‌چنین، مطالعات نشان می‌دهند که موش‌های صحرایی که ۷ تا ۱۵ روز ۵۰ mg/Kg عصاره بدون کافین چای سبز را به صورت خوراکی دریافت نموده‌اند، در اثر تزریق PTZ دیرتر مبتلا به تشنج گشته‌اند و افزایش وزن کمتری داشته‌اند [۱۹]. تشنجات ایجاد شده به‌وسیله آنتاگونیست GABA، پتیلن ترازوول (PTZ) معمولاً به عنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان به کاربرده می‌شوند و تکرار پذیری بسیار بالا و فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ترکیبات مختلف شیمیایی ضد تشنج تحت شرایط استاندارد از محاسن این دارو است [۲۰]. این ماده تشنج‌زا به‌طور رقابتی گیرنده GABAA را احتمالاً از طریق تداخل آلولستیک با این گیرنده آنتاگونیزه کرده و جریان یون کلراید ایجاد

نمودارهای شماره ۲ و ۳ نشان می‌دهد بین گروههای کنترل و دریافت کننده کاتچین با دوز  $100\text{ mg/kg}$  و  $150\text{ mg/kg}$  و  $200\text{ mg/kg}$  از نظر فاز ۱ و ۲ تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0.001$ ).



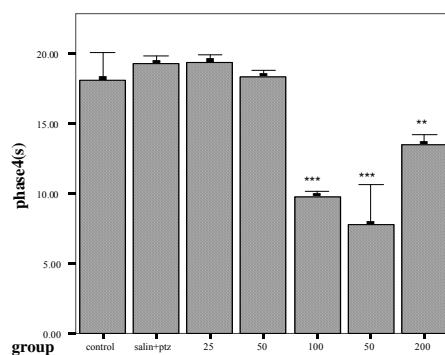
نمودار شماره ۳- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر فاز ۲ تشنج

$$***P < 0.001, **P < 0.01$$



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

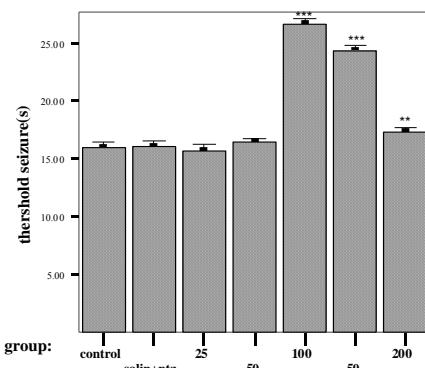
$$***P < 0.001, **P < 0.01$$

نمودارهای شماره ۴، ۵ و ۶ نیز نشان می‌دهند بین گروههای کنترل و دریافت کننده کاتچین با دوزهای  $100\text{ mg/kg}$  و  $150\text{ mg/kg}$  و  $200\text{ mg/kg}$  از نظر فاز ۱ و ۲ تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0.001$ ).

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.

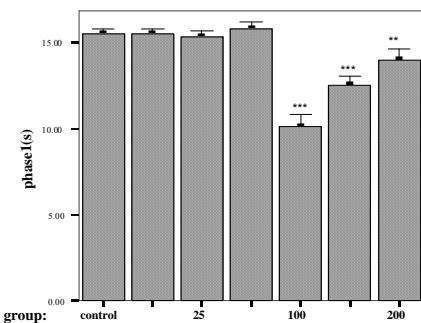
## نتایج

روند پاسخ‌گویی در گروه شاهد بعد از تزریق PTZ شامل یک زمان نهفته‌گی کوتاه بود که در این مدت حیوانات هیچ‌گونه واکنشی را نشان نمی‌دادند، سپس علائم اولیه در آنها ظاهر می‌گردید که به صورت کشیدن بدن و یا دست و پا (Writhing) و سپس ایجاد موج تشنجمی در تمام بدن حیوان بود. بعد از آن انقباضات میوکلونیک و بالاخره تشنجهای عمومی تونیک - کلونیک مشاهده شد که منجر به خم شدن یا برگشت 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 (دريافت کننده سالين و PTZ) و دریافت کننده کاتچین با دوزهای  $100\text{ mg/kg}$  و  $150\text{ mg/kg}$  و  $200\text{ mg/kg}$  از نظر آستانه تشنج تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0.001$ ).



نمودار شماره ۱- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر آستانه تشنج

$$***P < 0.001, **P < 0.01$$

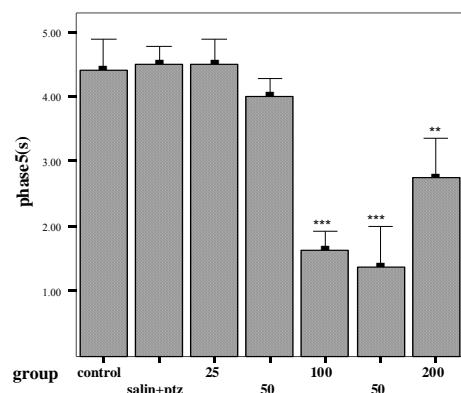


نمودار شماره ۲- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر فاز ۱ تشنج

$$***P < 0.001, **P < 0.01$$

اثر کرده و اثر مهاری گابا را کم می‌کنند و در نتیجه سبب می‌شود که اثرات این دوزها نسبت به دوز ۱۰۰ کمتر باشد. لازم به ذکر است با افزایش دوز مرگ و میر هم افزایش یافته و بیشترین مرگ و میر در دوز ۲۰۰ mg/Kg مشاهده شد که این امر مانع آزمایش گردید. گیرنده GABA<sub>A</sub> گیرنده ناقل عصبی مهاری بر جسته در سیستم اعصاب مرکزی مهره‌داران است. هنگام فعال بودن گیرنده، کانال کلراید گیرنده باز شده، منجر به جریان یون کلر و هایپرپلازیاسیون عصبی می‌شود [۲۲]. این گیرنده دارای چندین جایگاه اتصال آلوستریک است که از طریق آن داروهای مختلف می‌توانند جریان یون کلرايد ایجاد شده به وسیله GABA را تنظیم کنند. بنزودیازپین و باربیتورات‌ها به عنوان تقویت کننده-های جریان یون کلرايد ناشی از GABA شناخته شده‌اند [۲۰، ۲۵]. در مقابل، داروهایی نظری پیکروتوکسین و چند داروی دیگر به سرکوب کردن جریان کلرايد واسطه‌گری شده به وسیله GABA معروف هستند. به خوبی مشخص شده است که PTZ با عمل روی جایگاه پیکروتوکسین کمپلکس گیرنده GABA عمل می‌کند [۲۱]. این عامل به‌فور برای ایجاد مدل‌های حیوانی تشنجات ناشی از مواد شیمیایی به کار برد می‌شود که قابلیت زیاد تکرارپذیری این مدل و نیز فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ماهیت ضد تشنجی مواد مختلف تحت شرایط استاندارد از محاسن این ماده است [۲۰]. کاتچین از گروه فلاونوئیدها می‌باشد و مطالعات متعددی به اثرات فلاونوئیدها بر سیستم عصبی اشاره کرده‌اند [۲۶]. نشان داده شده است که عمدۀ این ترکیبات لیگاند‌هایی برای گیرنده‌های GABA در سیستم اعصاب مرکزی می‌باشند [۲۷]. بعلاوه، اشاره شده است که آن‌ها به عنوان مولکول‌های شبه بنزودیازپینی عمل می‌کنند [۲۸]. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که ممکن است کاتچین از طریق جایگاه گاباژیک توائسته بر گیرنده‌های GABA آثر گذاشته و از طریق افزایش ورود یون کلر به داخل نورون باعث افزایش آستانه تشنج و کوتاه کردن فازهای تشنج گردد. افزایش رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدها، یکی از مکانیسم‌های اصلی نوروباتی و به دنبال آن تخریب نورون‌های عصبی و ایجاد آنسفالپاتی است که باعث ایجاد تشنج در بیماران می‌شود [۲۹]. رادیکال‌های آزاد حاوی اکسیژن که تحت عنوان گونه‌های واکنش‌گر اکسیژنی نامیده می‌شوند (ROS)، مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد بیولوژیک هستند. بدلیل آنکه رادیکال‌های آزاد یک یا تعداد بیشتری الکترون ناپایاب دارند به شدت ناپایدار هستند. این رادیکال‌ها در بدن الکترون می‌گیرند یا از دست می‌دهند، و در نتیجه به سلول‌ها، پروتئین‌ها و DNA صدمه می‌زنند. استرس اکسیداتیو زمانی روی می‌دهد که تولید مولکول‌های مضر به نام

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



نمودار شماره ۶- اثر دوزهای مختلف کاتچین بر فاز ۵ تشنج  
 $***P < 0.001$  ،  $**P < 0.01$

بنابراین با توجه به نتایج مشاهده شده می‌توان نتیجه گرفت که کاتچین با دوزهای ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ آستانه تشنج را در همه فازهای تشنج افزایش داده که این افزایش در دوز ۱۰۰ بیشترین میزان بوده است.

## بحث

علت عمدۀ توجه به استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی در کنترل بیماری‌ها این است که گیاهان دارویی از قرن‌ها پیش مورد استفاده پزشکی بوده‌اند و اثرات درمانی و کم ضرر بودن آنها در طول سال‌های متعددی به اثبات رسیده است. D'avila و همکارانش نشان دادند که مصرف خوراکی ۵۰ mg/Kg چای سبز بدون کافئین در موش‌های صحرایی سبب می‌شود تا فاصله زمانی بین تزریق PTZ تا ایجاد تشنج افزایش یابد و موش‌هایی که ۷ تا ۱۵ روز چای سبز مصرف کرده‌اند افزایش وزن کمتری داشته باشند [۱۹]. در این مطالعه تزریق دوزهای ۱۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/Kg کاتچین چای سبز به صورت درون صفاقی PTZ سبب گردید تا آستانه تشنج ناشی از تزریق درون صفاقی افزایش و مدت زمان هر یک از فازهای تشنج در موش‌های سوری نر کاهش یابد. نتایج حاکی از آن است که دوز ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ mg/Kg باعث افزایش مدت زمان آستانه تشنج و کاهش مدت زمان فازهای تشنج گردید. در این میان دوز ۱۰۰ بهترین اثر را داشت، که احتمالاً بیشترین اثر را بر سیستم گاباژیک گذاشته است. با افزایش دوز (۱۵۰ و ۲۰۰ mg/Kg) احتمالاً بر نورو-ترانسミترهای دیگر مانند دوپامین و گلوتامات اثر گذاشته و سبب افزایش آنها گردیده است که این نوروترانسミترها بر سیستم گابا

گیرنده NMDA اثر کرده و از ورود یون کلسیم جلوگیری می-کنند [۳۲]. احتمالاً اپی‌گالولوکاتچین 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 تشنجمی ماده مذکور بدلیل 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 تشنجم را در همه فازهای تشنج افزایش داده که این افزایش در دوز ۱۰۰ بیشترین میزان بوده است.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از اساتید دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم و مرکز تحقیقات علوم تشریع دانشگاه علوم پزشکی کاشان بالاخص آفایان جلالی و مهندس باهر بهدلیل همکاری صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

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 متabolism تولید می‌شوند را خشی می‌کنند. فتل‌ها و پلی‌فنل‌های گیاهان به علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی شان نقش مهمی در جلوگیری از شرایط بیماری‌های تخریب اعصاب مرتبط با استرس‌های 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 تشنجمی داشته باشد. مطالعات نشان می‌دهند که فعال شدن گیرنده‌های NMDA رفتارهای تشنجمی و اضطرابی را در حیوانات آزمایشگاهی افزایش می‌دهند [۳۱]. به خوبی ثابت شده است که PTZ کانال‌های پتانسیمی 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

### 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 Neurobiol* 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, 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, Hellier 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 Caffeine. *Food Chemistry* 2006; 96(4): 597-605.
- [12] Bauzin L, labbe D, Tremblay A, production of green tea EGC- and EGCG- enriched fractions by a two- step extraction procedure. *Separation Purification Technol* 2007; 56: 53-6.
- [13] Herodez SS, Hadolin M, Skerget M, Knez Z. Solvent extraction study of antioxidant from balm (*Melissa 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, Patricha FA, Araujo Restini CB. Effect of Green Tea (*Camellia sinensis*) on Epileptic Seizures by Pentylenetetrazole (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. Pentylenetetrazole-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 pentylenetetrazole-induced seizures in developing rats. *Brain Dev* 1991; 13(5): 343-7.
- [24] Pericic D, Svob D, Jazvincak M, Mirkovic K. Anticonvulsive effect of swim stress in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66(4): 879-86.
- [25] Herves W, Luddens H. The diversity of GABA<sub>A</sub> receptor. Pharmacological and electrophysiological properties of GABA<sub>A</sub> channel subtype. *Mol Neurobiol* 1998; 18(1): 35-86.
- [26] Tsang SY, Xue H. Development of effective therapeutics targeting the GABA<sub>A</sub> receptor: naturally occurring alternatives. *Cur Pharm Des* 2004; 10(9): 1035-44.
- [27] Marder M, Paladini AC. GABA<sub>A</sub>-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 responses to glutamate receptor agonist RNA-injected Xenopus oocytes by the epileptogenic agent pentylenetetrazole. *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, Schlueter H. Natural polyphenols against neurodegenerative disorders: potentials and pitfalls. *Ageing Res Rev* 2012; 11(2): 329-45.