

## مطالعه اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول در

### موش‌های سوری نرمال و کلستاتیک

دکتر میرهادی خیاط نوری<sup>۱\*</sup>، دکتر مرتضی ثمینی<sup>۲</sup>، دکتر وهاب باباپور<sup>۳</sup>

#### چکیده

لیندان، یک هیدروکربن کلرینه با خاصیت حشره‌کشی است. این دارو در انسان و حیوانات برای از بین بردن انگل‌های خارجی استفاده می‌شود. نشان داده شده است که این دارو، با اثر مهاری بر روی سیستم گابارژیک، باعث بروز تشنج می‌شود. این مطالعه به ارزیابی اثر لیندان روی تشنجات ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) و مقایسه اثر آن در تشنجات کلونیک موش‌های سوری نرمال و کلستاتیک می‌پردازد. نتایج نشان می‌دهد که آستانه تشنجات کلونیک ناشی از کلستاتیک به ترتیب برابر با  $35/58 \pm 0/97$  و  $54/1 \pm 1/8$  میلی گرم بر کیلوگرم است. در موش‌های دریافت کننده لیندان ( $10 \text{ mg/kg}$ )، آستانه تشنجات ناشی از PTZ در حیوانات نرمال و کلستاتیک به ترتیب برابر با  $28/85 \pm 0/71$  و  $35/63 \pm 1/36$  میلی گرم بر کیلوگرم PTZ بود. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که: (۱) کلستاز باعث افزایش آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ می‌شود، (۲) لیندان آستانه تشنجات را در حیوانات کنترل و کلستاتیک کاهش می‌دهد، این کاهش احتمالاً به علت اثرات مهاری بر روی سیستم گابارژیک می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** لیندان، پنتیلن تترازول، آستانه تشنجات کلونیک، کلستاتیک، موش سوری.

#### مقدمه

لیندان یک حشره کش ارگانوکلره، با کاربرد وسیع است. این ماده به عنوان آفت‌کش در کشاورزی و همچنین به عنوان ضد انگل خارجی در انسان و حیوانات استفاده می‌شود (۷). هرچند لیندان به علت قیمت نسبتاً ارزان و طیف وسیع فعالیت، به عنوان آفت‌کش مزایایی دارد، اما استفاده از آن در بسیاری از کشورها به علت ایجاد سمیت عصبی، محدود شده است. اثر سمیت عصبی اصلی آن در پستانداران شامل تظاهرات مختلف مثل فعالیت بیش از حد

#### Study of the effect of lindane on pentylenetetrazole-induced clonic seizure threshold in normal and cholestatic mice

Khayat nouri, M. H.<sup>1</sup>, Samini, M.<sup>2</sup>, Babapour, V.<sup>3</sup>

1-Postgraduated of Pharmacology, Faculty of Specialized Veterinary Sciences, Islamic Azad University, Science & Research Branch, Tehran, Iran.

2-Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3-Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

Lindane, an organochlorine insecticide, is widely used as a pesticide in agriculture and ectoparasites in human and veterinary medicine. It has been shown that lindane is a seizure-induced agent via an inhibitory effect on GABAergic system. The aim of this study was to evaluate the effect of lindane on pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizure threshold on normal and cholestatic mice. Our results shown that the PTZ seizure threshold were  $35.58 \pm 0.97$  and  $54.1 \pm 1.8 \text{ mg/kg}$  in normal and cholestatic mice respectively. In normal and cholestatic animals pretreated with lindane ( $10 \text{ mg/kg}$ ) the PTZ seizure threshold were  $28.85 \pm 0.71$  and  $35.63 \pm 1.36 \text{ mg/kg}$  respectively. It is concluded that:

1) cholestasis increases the PTZ-induced clonic seizure threshold

2) Lindane decrease the PTZ seizure threshold both in control and cholestatic animals probably via an inhibitory effect on GABAergic system.

**Key words:** Lindane, PTZ, clonic seizure threshold, cholestatic, mice

و بروز تشنج است (۱۰ و ۲۴). این اثر سمی حتی با مصرف مکرر اشکال موضعی لیندان (شامپو، لوسیون و کرم) برای درمان جربها و شپش‌ها در انسان و حیوانات گزارش شده است (۲۲).

۱- دانش آموخته دوره تخصصی فارماکولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

می یابند، سیستم تعدیل کننده دیگری در نورونها باعث تغییر آستانه تشنجات در حیوانات کلاستاتیک می شود. با این پیش فرض، با توجه به اینکه تمام مطالعات داخل و خارج از کشور در مورد حیوانات نرمال بوده و هیچ اطلاعی از حیوانات کلاستاتیک وجود ندارد، این مطالعه به بررسی اثر سیستم گابارژیک بر روی تشنجات در حیوانات کلاستاتیک می پردازد و برای این منظور از لیندان که آنتاگونیست گیرنده  $GABA_A$  است، استفاده گردید. تشنجات ایجاد شده بوسیله آنتاگونیست معروف گیرنده  $GABA$ ، پنتیلن ترازول، معمولاً به عنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان بکار برده می شود. علت تکرارپذیری بسیار بالا و فراهم کردن زمینه‌ای برای مقایسه ترکیبات مختلف شیمیایی موثر بر تشنج تحت شرایط استاندارد، از محاسن این دارو است. این ماده تشنج‌زا به طور رقابتی گیرنده  $GABA_A$  را احتمالاً از طریق تداخل آلوستیک با این گیرنده آنتاگونیزه کرده و جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله  $GABA$  را مهار می کند و باعث بروز تشنجات کلونیک و تونیک در مدل‌های حیوانی می شود (۱۶). هدف از این مطالعه تعیین اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ در حیوانات نرمال و کلاستاتیک و مقایسه این تشنجات می باشد. همچنین نقش احتمالی سیستم گابارژیک در تشنجات کلونیک حیوانات کلاستاتیک با استفاده از لیندان (آنتاگونیست گیرنده  $GABA_A$ ) بررسی خواهد شد.

### مواد و روش کار

موش‌های نر نژاد NMRI، با سن ۹-۷ هفته و وزن بین ۲۵-۳۰ گرم، از مؤسسه واکسن و سرم سازی رازی خریداری شده، و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. تمام آزمایشات بین ساعت ۱۶-۱۰ انجام شد. لیندان و پنتیلن ترازول از شرکت Sigma-Aldrich و کتامین

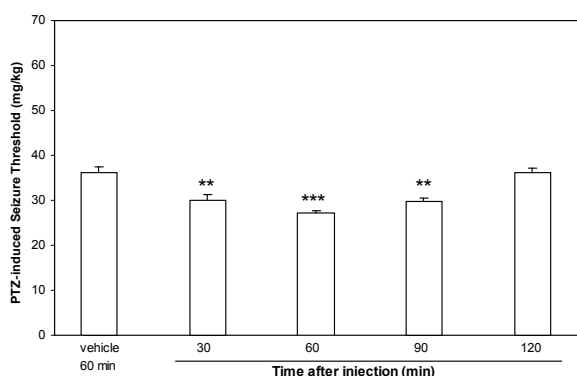
احتمالاً مکانیسم مسئول فعالیت تشنج زایی لیندان، درگیری انتقالات عصبی به وسیله گاما آمینو بوتیریک اسید ( $GABA$ , Gamma-aminobutyric acid) است، زیرا لیندان به جایگاه پیکروتوکسین کمپلکس گیرنده  $GABA_A$  متصل شده (۱۰ و ۲۱) و سپس جریان کلراید القا شده بوسیله  $GABA$  را مهار می کند (۱۸ و ۲۶). علاوه بر این، مطالعات *in vivo* نیز اثبات کرده است که تشنجات ایجاد شده بوسیله لیندان توسط آنتاگونیست‌های  $GABA$  تشدید شده و به وسیله مقلدین  $GABA$  آنتاگونیزه می شود (۱۱). این مطالعه به بررسی اثر لیندان به عنوان آنتاگونیست گیرنده  $GABA$  بر روی تشنجات ناشی از پنتیلن ترازول می پردازد. کلاستاز یکی از بیماری‌های مهمی است که امروزه در اجتماع یکی از مشکلات بیماران و وزارت بهداشت است، با توجه به اینکه ایجاد کلاستاز (بستن مجاری صفراوی) در حیوانات به صورت تجربی و زردی در انسان، نشان داده‌اند که به علت تغییرات پاتوفیزیولوژیکی شدید، اثر داروها بر روی اندامها و گیرنده‌ها را تغییر می دهد (۳ و ۴ و ۸ و ۱۵ و ۲۵)، این احتمال وجود دارد که کلاستاز ایجاد شده بر روی موشها روی آستانه تشنج ناشی از پنتیلن ترازول (PTZ, Pentylentetrazole) و لیندان تاثیرگذار باشد. همچنین افزایش سطح اویپوئیدهای درون زا در بعضی از حالات پاتولوژیک مثل کلاستاز به کرات گزارش شده است (۱۵) و نشان داده‌اند که پاسخ موش‌های کلاستاتیک به تشنجات کلونیک ناشی از PTZ کاهش می یابد و در صورت تجویز مزمن آنتاگونیست‌های اویپوئیدی (مثل نالوکسان) این کاهش پاسخ‌دهی جبران می شود (۱۵). در مطالعات دیگری، برای اویپوئیدهای درون‌زا فعالیست تشنج زایی (۱۲ و ۳۱) و در اکثر موارد اثرات ضد تشنج (۲ و ۱۹ و ۲۰ و ۲۷) در مدل‌های مختلف حیوانی مطرح کرده‌اند. به طور کل مکانیسم اثر دقیق اویپوئیدهای درون‌زا بر روی تشنج مشخص نشده است و حتی احتمال می دهند که علاوه بر اویپوئیدهای درون‌زا، که در کلاستاز افزایش

فوقانی و به دنبال آن تشنجات کلونیک کامل بدن حیوان ادامه یافت. حداقل دوز PTZ (میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) لازم جهت ایجاد تشنج کلونیک به عنوان شاخص آستانه تشنجات کلونیک در نظر گرفته می‌شد و از روی حجم تزریق شده دوز رسیدن به آستانه تشنجات کلونیک به صورت میلی‌گرم بر کیلوگرم بدست آمد (۱ و ۱۴). برای انجام عمل کلستاز، ابتدا حیوانات توسط کلروپرومازین (۱۰ mg/kg) پیش بیهوشی و کتامین (۵۰ mg/kg) بی‌هوش شده (داخل صفاقی) و سپس شکم باز و مجرای مشترک صفراوی مشخص شده و در دو جای مختلف از بالاترین و پایین‌ترین قسمت گره زده شد (لازم به توضیح است که موش سوری واجد کیسه صفرا بوده و صفرا توسط یک مجرای صفراوی تحت عنوان common bile duct یا مجرای مشترک صفراوی وارد دوازدهه می‌شود). عضلات و پوست به طور مجزا بخیه زده شدند. در گروه Sham (Sham-operated controls) فقط شکم حیوان باز و مجرای صفراوی دستکاری شده، ولی بسته نمی‌شود، ولی در گروه BDL (Bile duct ligation) مجرای صفراوی طبق روش فوق بسته می‌شود (۹ و ۱۵). برای تشخیص کلستاز در حیوانات جراحی شده، بعد از ۳ روز زردی در گوش‌ها و دم حیوان و مشاهده مدفوع چرب به عنوان شاخص کلستاز در حیوانات در نظر گرفته شد (۹ و ۱۵). در ادامه آزمایشات برای ارزیابی اثر لیندان روی تشنجات در حیوانات کلستاتیک، بعد از انجام عمل BDL روی حیوانات و مشخص کردن گروه Sham و BDL، لیندان با دوزهای مختلف ۱۵ و ۱۰ و ۵ و حامل آن، سه روز بعد از جراحی و ۶۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنجات توسط PTZ به حیوانات تجویز شد، تا در نهایت آستانه تشنج بین حیوانات نرمال بدون جراحی (Unop, unoperated controls) و Sham و BDL مقایسه شود. بعد از انجام آزمایشات، داده‌ها به صورت mean  $\pm$  S.E.M (SEM, Standard error of mean)

هیدروکلراید و کلروپرومازین به ترتیب از شرکت Alfasan و داروپخش (تهران) خریداری شدند. لیندان در محلول ۰/۵٪ توئین ۸۰ و پنتیلن تترازول در نرمال سالین ۰/۹٪ حل گردیدند. حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های درمانی قرار داده شدند (۲۵ گروه، برای هر گروه n=۱۰، به طوری که ۱۵ گروه نرمال، ۵ گروه جراحی شده بدون بستن مجرای صفراوی و ۵ گروه جراحی شده همراه با بسته شدن مجرای صفراوی بود). لیندان و کتامین و کلروپرومازین و حامل‌ها به صورت صفاقی تجویز شدند. برای حذف اثر حجم تزریق داروها بر روی تشنجات ناشی از PTZ، لیندان و حامل آن با حجم ثابت و بر اساس وزن هر حیوان (در ۱۰ ml/kg تنظیم شد) تجویز شد. در ابتدا آستانه تشنجات در حیوانات نرمال دریافت کننده نرمال سالین مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس بررسی اثر حامل لیندان بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ با تزریق توئین ۵ درصد ۶۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه انجام گرفت.

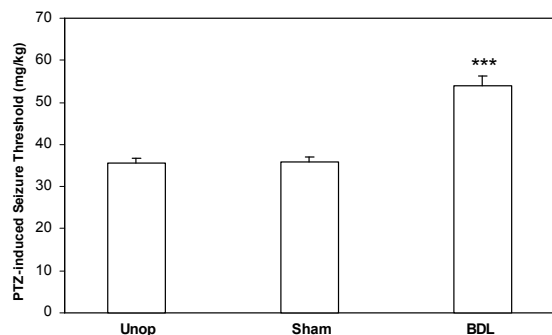
حیوانات نرمال در ادامه آزمایش، دوزهای مختلف لیندان (۲۰ و ۱۵ و ۱۰ و ۵) یا حامل را ۶۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنجات ناشی از PTZ دریافت کردند. در آزمایش بعد، دوزی از لیندان که دارای بیشترین اثر کاهشی در آستانه تشنج (بدون ایجاد تشنج تونیک یا مرگ) بود، در زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنج تزریق شد تا زمان حداکثر فعالیت تشنج‌زایی بدست آید. تمام دوزهای ذکر شده لیندان در حجم ثابت ۱۰ ml/kg تنظیم شدند. جهت تعیین آستانه تشنجات، موش قبل از انجام آزمایش در داخل مقید کننده قرار داده شده و محلول PTZ (۵ mg/ml یا ۰/۵ درصد) بوسیله یک لوله پلی‌اتیلن که از یک سو به سرنگ انسولینی حاوی محلول PTZ و از طرف دیگر به سرسوزن ۳۰ g دندانبزشکی متصل بود، با سرعت ثابت ۰/۵ میلی‌لیتر در دقیقه به داخل یکی از وریدهای کناری دم موش‌های خارج شده از داخل مقید کننده، انفوزیون شد. انفوزیون تا زمان بروز تشنجات کلونیک اندام

PTZ وریدی، نشان داد که حداکثر کاهش آستانه بعد از ۶۰ دقیقه از زمان تزریق لیندان حاصل می‌شود ( $p < 0.001$ ) بدین منظور در ادامه آزمایشات از این زمان به عنوان پیش درمانی قبل از تزریق PTZ استفاده گردید (نمودار ۲).



نمودار ۲- اثر لیندان بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ در زمانهای مختلف در موش‌های سوری. هر نمودار به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل هستند.

آستانه تشنجات کلونیک در موش‌های Sham و Unop نسبت به گروه دریافت کننده نرمال سالیین تغییر نمی‌کند ( $p \geq 0.05$ ), در حالی که در موش‌های BDL به طور معنی داری نسبت به این دو گروه افزایش می‌یابد ( $P < 0.001$ ). این افزایش وابسته به زمان بوده و حداکثر در روز سوم بعد از BDL نمودن مشاهده می‌شود. بنابراین در مراحل بعدی آزمایش بعد از گذشت ۳ روز از عمل جراحی، داروها تجویز گردید (نمودار ۳).



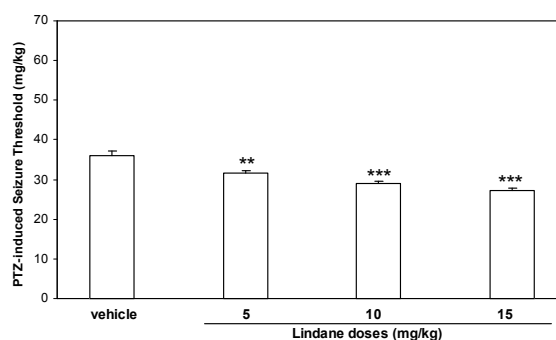
نمودار ۳- مقایسه آستانه تشنجات کلونیک در گروه BDL (۳ روزه)، Sham و Unop با control. هرستون بیانگر  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  گروه‌های مختلف است.  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه Sham و Unop.

آستانه تشنجات کلونیک در موش‌های Sham و Unop

بیان شده و جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA, Analysis of Variance) و به دنبال آن تست‌های مقایسه چندگانه Tukey از برنامه آماری SPSS 12 استفاده گردید. مقدار  $P < 0.05$  برای تعیین سطح معنی داری بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

## نتایج

آستانه تشنج بدست آمده در موش‌های سوری دریافت کننده نرمال سالیین صفاقی به عنوان گروه کنترل، برابر با  $35/58 \pm 0/97$  میلی گرم بر کیلوگرم بدست آمد. بررسی اثر حلال‌ها بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ نشان داد که که حلال‌ها و حامل‌های بکار رفته اثر قابل توجهی بر آستانه تشنج ندارند ( $p \geq 0.05$ ). از چهار دوز تجویز شده لیندان، دوز  $20 \text{ mg/kg}$  باعث بروز تشنج و مرگ در موش‌های مورد آزمایش گردید. از این رو این دوز حذف شده و سه دوز دیگر لیندان شامل دوزهای  $5$  و  $10$  و  $15 \text{ mg/kg}$  به حیوانات تزریق و اثر آنها بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ بررسی شد. نتایج نشان داد که لیندان به صورت وابسته به دوز باعث کاهش آستانه تشنجات ناشی از PTZ می‌شود ( $p < 0.05$ ) (نمودار ۱).



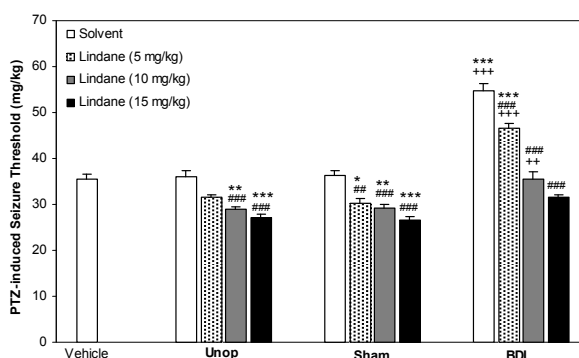
نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف لیندان بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ در موش‌های سوری. هر نمودار به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل هستند.

برای تعیین بهترین زمان تشنج زایی لیندان، تزریق دوز  $10 \text{ mg/kg}$  به عنوان دوزی که بیشترین کاهش در آستانه را ایجاد کرد، در زمانهای  $30$  و  $60$  و  $90$  و  $120$  دقیقه قبل از تزریق

شناخته شده‌اند (۱۳) و در مقابل داروهایی نظیر پیکروتوکسین (PTX)، t-بوتیل بی سیکلوفسفروتیونات (TBPS, t-butylbicyclophosphorothionate) و چندین گروه از حشره‌کش‌ها، به سرکوب کردن جریان  $Cl^-$  واسطه‌گری شده بوسیله GABA معروف هستند (۶). بخوبی مشخص شده است که PTZ با عمل روی جایگاه (Picrotoxin)PTX کمپلکس گیرنده  $GABA_A$  عمل می‌کند (۱۶). این عامل وسیعاً برای ایجاد مدل‌های حیوانی تشنجات ناشی از مواد شیمیایی بکار برده می‌شود و قابلیت زیاد تکرارپذیری این مدل و نیز فراهم کردن زمینه ای برای مقایسه ماهیت اثر مواد شیمیایی مختلف روی تشنج تحت شرایط استاندارد، از محاسن این دارو است.

در این مطالعه، لیندان آستانه تشنجات ناشی از PTZ را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. از آنجا که PTZ با اتصال به جایگاه PTX گیرنده  $GABA_A$ ، اثر مهار روی این گیرنده اعمال می‌نماید، کاهش آستانه تشنجات ناشی از PTZ به وسیله لیندان نشان می‌دهد که لیندان و PTZ ممکن است اثرات تشنج‌زایی یکسانی روی این جایگاه داشته باشند، بطوریکه انتظار می‌رود که هر دو این مواد، بلوک گیرنده  $GABA_A$  را نشان دهند. این نتیجه با نتایج بدست آمده توسط Stein و Portig (۲۴) که دریافتند پیش درمانی با لیندان تشنجات تونیک ایجاد شده بوسیله PTZ را تسهیل می‌کند و نیز با نتایج مطالعه Fishman و Gianutsos (۱۰) که نشان دادند لیندان شدت فعالیت تشنجی ناشی از PTZ و PTX را افزایش می‌دهد در توافق است. محققین مختلف نشان داده‌اند که PTZ فعالیت انفجاری در نورون‌های Euhadra را بواسطه تغییر هدایت یونی کانال‌های سدیم و پتاسیم (با تغییر در روندهای مرتبط با یون کلسیم داخل سلولی) تسهیل می‌کند (۱۶) و همچنین ارتباط بین حشره‌کش‌ها و کانال‌های یونی را که هدف این مواد است، مطرح کرده‌اند (۱ و ۶) و این امکان وجود دارد که لیندان با اثر بر روی این کانال‌های یونی، آستانه تشنجات

BDL بعد از تجویز مقادیر مختلف لیندان ۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg نسبت به حلال دارو، به صورت وابسته به دوز کاهش یافت ( $p < 0.05$ )، ولی آستانه تشنج در دو گروه Unop و Sham نسبت به هم تفاوت چندانی نکرد ( $p \geq 0.05$ ). آستانه تشنجات کلونیک در گروه BDL نسبت به Unop و Sham افزایش معنی داری پیدا کرد ( $P < 0.001$ ) ولی در مقایسه با گروه دریافت کننده حلال داروی لیندان، در گروه BDL، آستانه کاهش یافت ( $p < 0.001$ ) (نمودار ۴).



نمودار ۴- اثر تجویز لیندان (۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg) بر آستانه تشنجات کلونیک در موش‌های BDL و Sham و Unop. هر ستون بیانگر  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  گروه‌های مختلف است.  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه حامل.  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه حلال در هر گروه.  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه Sham-operated مشابه.

## بحث

در این مطالعه اثر لیندان بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ بررسی و اثر این دارو در آستانه حیوانات BDL و Sham مورد ارزیابی قرار گرفت.

گیرنده  $GABA_A$ ، گیرنده ناقل عصبی مهار برجسته در سیستم اعصاب مرکزی مهره‌داران است. هنگام فعال بودن این گیرنده، کانال کلراید گیرنده باز شده، منجر به جریان  $Cl^-$  و هایپرپلاریزاسیون عصبی می‌گردد (۱۶). این گیرنده دارای چندین جایگاه اتصال آلوستریک است که از طریق آن داروهای مختلف می‌توانند جریان یون کلراید ایجاد شده بوسیله GABA را تعدیل کنند. بنزودیازپین‌ها و باریتوراتها بعنوان تقویت کننده‌های جریان  $Cl^-$  ناشی از GABA

در این مطالعه همانطور که در نتایج مشاهده شد، آستانه تشنج در حیوانات BDL نسبت به Sham افزایش می‌یابد. مطالعات قبلی در این مورد نشان می‌دهد که افزایش سطح اویپوئیدهای درون زا در بعضی از حالات پاتولوژیک مثل کلتاز، آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ را در موشهای کلتاتیک افزایش می‌دهد، که در صورت تجویز مزمن آنتاگونیست‌های اویپوئیدی (نالوکسان) این افزایش آستانه خشی می‌شود (۱۵) ولی در مورد اینکه آیا در کلتاز تداخلی بین سیستم گابارژیک وجود دارد و سیستم اویپوئیدی می‌تواند روی سیستم گابارژیک به طور غیر مستقیم اثر بگذارد، اطلاعاتی وجود ندارد.

در این مطالعه همانطور که نتایج نشان داد، لیندان به عنوان آنتاگونیست گیرنده های  $GABA_A$  توانست، آستانه تشنجات ناشی از PTZ را در موشهای کلتاتیک کاهش دهد و این احتمال وجود دارد که علاوه بر اویپوئیدهای داخلی، نوروترنسمیتر  $GABA$  نیز در این اثر، تاثیر گذار باشد. البته برای اینکه ثابت کرد آیا کلتاز باعث تقویت یا افزایش نوروترنسمیتر مهاری  $GABA$  می‌شود، نیاز است که از آگونیست ها و آنتاگونیست های اختصاصی گیرنده  $GABA_A$  مثل موسیمول و بی ککولین استفاده کرد تا این ارتباط به طور دقیق مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرد. در این مطالعه لیندان بصورت وابسته به دوز توانست آستانه تشنجات را در حیوانات BDL در مقایسه با Sham کاهش دهد، ولی این کاهش به حد حیوانات Sham نرسید. این کاهش آستانه را احتمالاً می‌توان به مکانیسم‌های تشنج‌زایی لیندان همانطور که گفته شد و همچنین اثرات ضد تشنجی اویپوئیدهای آندورژن و احتمالاً سیستم گابارژیک ارتباط داد، البته نقش لیندان و مهار سیستم گابارژیک در کاهش آستانه تشنجات حیوانات کلتاتیک نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

کلونیک ناشی از PTZ را تغییر دهد. در مطالعات دیگر نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های گیرنده  $NMDA$  ( $N^-$  methyl-D-aspartate) گلوتامات، توانایی محافظت از موش‌های سوری در مقابل تشنجات ناشی از لیندان را دارند (۵) بنابراین، شاید بتوان گفت با تحریک گیرنده  $NMDA$  توسط لیندان، اثرات تشنج‌زایی PTZ افزایش می‌یابد. علت دیگری که برای اثرات تشنج‌زایی لیندان می‌توان مطرح کرد، نقش لیندان در مهار پمپ سدیم/پتاسیم است (۱ و ۱۷). ارتباط یون کلسیم و کانالهای سدیمی از دیگر دلایل فعالیت تشنج‌زایی لیندان است. کلسیم نقش مهمی در عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، بخصوص در روند آزادسازی ناقل‌های عصبی دارد. تنظیم روندهای بیولوژیک بوسیله یون کلسیم، شامل تداخل با پروتئین‌های اتصالی با تمایل بالا به کلسیم است. یکی از این پروتئین‌ها کالمودولین ( $CaM$ , Calmodulin) می‌باشد، که پروتئین اصلی گیرنده  $Ca^{2+}$  در مغز و سایر بافت‌ها است. فعالیت بسیاری از پروتئین‌های کانالی، بوسیله  $CaM$  تنظیم می‌شود. چندین مورد از شواهد پیشنهاد می‌کنند که کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ (VGSCs, Voltage gated sodium channels) ممکن است به وسیله  $CaM$  در سلول‌های عضلانی و نورونی تعدیل شوند (۲۳ و ۲۸ و ۲۹) از سوی دیگر لیندان با کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ تداخل داشته و باعث فعال شدن  $CaM$  می‌شود (۳۰ و ۳۱)، سپس کالمودولین می‌تواند خواص VGSCs را تنظیم کند. البته مکانیسم‌های دخیل در خواص تشنج‌زایی لیندان نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد و در بین مکانیسم‌های گفته شده فوق، آنتاگونیزه کردن گیرنده  $GABA_A$  توسط لیندان، طرفداران بیشتری دارد (۱۰ و ۱۸ و ۲۱ و ۲۶).

چنانچه از مطالعات فوق بر می‌آید برای لیندان اثر تشنج‌زایی مطرح کرده‌اند و کاهش آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ توسط لیندان در این مطالعه بدور از انتظار نیست و با تحقیقات قبلی نیز همخوانی دارد.

## فهرست منابع

- 1- ثمینی. م، شفارودی. ح، اله دینی. س (۱۳۸۴): اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های سوری. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه تهران، ۶۳ (۷): صفحه: ۵۳۷-۵۲۹.
- 2-Bajorek. J.G., Lomax. P. (1982): Modulation of spontaneous seizures in the Mongolian gerbil: effects of  $\beta$ -endrophin. *Peptides*. 3:83-86.
- 3-Bergasa. N.V., Alling. D.W., Vergalla. J., Jones. E.A. (1994): Cholestasis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociceptin. *J Hepatol*. 20:85-90.
- 4-Bergasa. N.V., Rothman. R.B., Vergalla. J., Xu. H., Swain. M.G. Jones. E.A., (1992): Central Mu-opioid receptors are down-regulated in a rat model of cholestasis. *J Hepatol*. 15:220-224.
- 5-Blaszczak. P., Turski. W.A. (1998): Excitatory amino acid antagonists alleviate convulsive and toxic properties of lindane in mice. *Pharmacol Toxicol*. 82:137-141.
- 6-Bloomquist. J.R., (1996): Ion channels as targets for insecticides. *Annu Rev Entomol*. 41: 163-190.
- 7-Brown. S., Becher. J. Brady. W., (1995): Treatment of ectoparasitic infections: Review of English language literature. *Clin Infect Dis Suppl*. 20:104-109.
- 8-Dehpour. A.R., Akbarloo. N., Ghafourifar. P., (1998): Endogenous nitric oxide modulated naloxane-precipitated withdrawal signs in a mouse model with acute cholestasis. *Behav Pharmacol*. 9:77-80.
- 9-Dehpour. A.R., Rastegar. S., Jorjani. M. (2000): Subsensitivity to opioids is receptor specific in isolated guinea pig lieum and mouse vas deferens after obstructive cholestasis. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 293:945-951.
- 10-Fishman. B.E., Gianutsos. G., (1987): Differential effects of gamma-hexachlorocyclohexane (Lindane) on pharmacologically-induced seizure. *Arch Toxicol*. 59: 397-401.
- 11-Fishman. B.E., Gianutsos. G., (1988): CNS biochemical and pharmacological effects of the isomers of hexachlorocyclohexane (lindane) in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*. 93:146-153.
- 12-Frenk. H., McCarthy. B. (1978): Different brain areas mediate the analgesic and epileptic properties of enkephalin. *Science*. 200:355-357.
- 13-Hevers. W., Luddens. H., (1998): The diversity of GABA<sub>A</sub> receptors: pharmacological and electrophysiological properties of GABA<sub>A</sub> channel subtype. *Mol Neurobiol*. 18:163-190.
- 14-Homayoun. H., Khavandgar. S., Dehpour. A.R., (2002): The role of the  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the modulatory effects of morphine on seizure susceptibility in mice. *Epilepsia*. 43: 797-804.
- 15- Homayoun. H., Sayyah. M., Dehpour. A.R., (2002): The additive effect of opioids and nitric oxide in increasing pentyleneterazole-induced seizure threshold in cholestatic mice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 17:96-101.
- 16- Huang. R.Q., Bell-Horner. C.L., Dibas. M.I., Covey. D.F., Drewe. J.A., Dillon. G.H. (2001): Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA<sub>A</sub>) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol EXP Ther*. 298: 986-995.
- 17-Magour. S., Maser. H., Steffen. I. (1984): Effect of lindane on synaptosomal Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in relation to its subcellular distribution in the brian. *Acta Pharmacol toxicol*. 54: 299-303.
- 18-Pomes. A., Frandesh. A., Sunol. C., Rodriguez-Farre. E., Schousboe. A., (1994): Lindane cytotoxicity in cultured neocortical neurons is ameliorated by GABA and flunitrazepam. *J Neurosci Res*. 39:663-668.
- 19-Przewlocka. B., Stala. L., Lason. W., Przewlocki. R., (1983): The effects of various opiate receptor agonists on the seizure threshold in the rat, is dynorphin an endogenous anticonvulsant? *Life. Sci*. 33(1):595-598.
- 20-Ramabadran. K., Bansinath. M., (1990): Endogenous opioid peptides and epilepsy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol*. 28:47-62.
- 21-Rata. G.S., Kamita. S.G., Casida J.E., (2001): Role of human GABA<sub>A</sub> receptor beta3 subunit in insecticide toxicity. *Toxicol. Applied Pharmacol*. 172: 233-240.
- 22-Roos. T.C., Alam. S., Roos. H.F. Bickers. D.R., (2001): Pharmacotherapy of ectoparasitic infections. *Drugs*. 61(8): 1067-1088.
- 23-Saimi. Y., Ling. K.Y., (1995): Paramecium Na<sup>+</sup> channels activated by Ca<sup>2+</sup>-calmodulin:

- calmodulin is the  $Ca^{2+}$  sensor in the channel gating mechanism. *J Membr Biol.* 144:257-265.
- 24-Stein. K., Portig. J., Noack. B., (1981): Neuropharmacological effects of hexachlorocyclohexane. III. An account of the convulsant activity of the  $\gamma$ -isomer in rats. *Neuropharmacology.* 20: 1017-1024.
- 25-Thornton. J.R., Losowsky. M.S. (1988): Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *BMJ.* 297:1501-1504.
- 26-Tokutomi. N., Ozoe. Y., Katayama.N., Akaike. N. (1994): Effects of lindane ( $\gamma$ -BHC) and related convulsants on  $GABA_A$  receptor-operated chloride channels in frog dorsal root ganglion neurons. *Brain Res.* 643: 66-73.
- 27-Tortella. F., Robles. L., Holaday. J., Cowan. A. (1983): A selective role for  $\delta$ -receptors in the regulation of opioid-induced changes in seizure thresholds. *Life Sci.* 33:603-606.
- 28-Tusell. J.M., Montserrat. V. (1992): Lindane-induced convulsions in NMRI and OF1 mice: anatagonism with (+)MK-801 and voltage-dependent calcium channel blockers. *Brain Research.* 593 (2): 209-214.
- 29-Tusell. J.M., Barron. S., Serratos. J., (1993): Anticonvulsant activity of  $\delta$ -HCH, calcium channel blockers and calmodulin antagonists in seizures induced by lindane and other convulsant drugs. *Brian Research.* 622 (1-2):99-104.
- 30-Tusell. J.M., Barron. S., Serratos. J. (1994): Anticonvulsant activity of calmodulin antagonist W-7 in convulsion induced by lindane and Bayk-8644: effects in c-fos expression. *Neurotoxiocol.* 15:751-756.
- 31-Urea. G., Frenk. H., Liebskind. J. Taylor. A. (1977): Morphine and enkephalin: analgesic and epileptic properties. *Science.* 197: 83-88.