Investigating the Synergistic Effect of Palmitoylethanolamide and Ganaxolone in PTZ-induced Tonic-clonic Seizures

Hesamodin Bagheripoor [1], Abbas Alimoradian [2], Mehdi Sadegh [3]
1. Medical student, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. ORCID: 0000-0002-7812-0112
2. Associate Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. ORCID: 0000-0003-1301-6135
3. Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Post code: 3848176941; Tel: +98+8634173502(351); Fax: +98+8634173521; Email: m.sadegh@arakmu.ac.ir; ORCID: 0000-0001-5791-2463

ABSTRACT

Background and Aim: Anticonvulsive effects of neurosteroids were shown in animal models. Endocannabinoids modulate neuronal excitability. In this study, we investigated the synergism of the simultaneous application of Palmitoylethanolamide (PEA) as an endocannabinoid and Ganaxolone as a neurosteroid, on tonic-clonic seizures induced by PTZ.

Materials and Methods: Adult male Wistar rats were used. The tonic-colonic seizure was induced through a single injection of PTZ (80 mg/kg) and seizure stages were monitored for 30 minutes. Ganaxolone (10 mg/kg) and PEA (40 mg/kg) dissolved in DMSO were injected alone and simultaneously intra-peritoneal 15 minutes before the PTZ injection. Delay to the seizure stages, duration of the stages, and mortality due to seizures were measured.

Results: PEA had no significant effect on seizure indices. Ganaxolone significantly increased delay to seizure stages 1-4 and reduced the duration of stage 5, also mortality of seizures was reduced in comparison with PTZ group from 50% to 16%. Simultaneous injection of PEA and Ganaxolone significantly delayed seizure stages 1-5 in comparison with both PTZ and Ganaxolone groups and reduced the duration of stage 5. Also, mortality due to seizures was reduced in comparison with PTZ group from 50% to 0%.

Conclusion: PEA injection with Ganaxolone increased the anticonvulsive effects of Ganaxolone, and reduced mortality due to seizures.

Keywords: Anandamide, Endocannabinoid, Epilepsy, Neurosteroid
Received: Oct 2, 2021 **Accepted:** Nov 7, 2021

How to cite the article: Hesamodin Bagheripoor, Abbas Alimoradian, Mehdi Sadegh. Investigating the Synergistic Effect of Palmitoylethanolamide and Ganaxolone in PTZ-induced Tonic-clonic Seizures. SJKU 2023;28(1):30-39.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]

بررسی هم افزایی پالمیتوئیل اتانول آمید و گاناگزولون بر تشنج های تونیک– کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول

حسام الدین باقری پور[۱]، عباس علیمرادیان[۲]، مهدی صادق[۳]

۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. کد ارکید: ۰۱۱۲-۷۸۱۲-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. دانشیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. کد ارکید: ۶۱۳۵-۱۳۰۱-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۳. دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. کدپستی: ۳۸۴۸۱۷۶۹۴۱ - فکس: ۳۴۱۷۳۵۲۱-۰۸۶ - تلفن: (۳۵۱)۳۴۱۷۳۵۰۲-۰۸۶

ایمیل: m.sadegh@arakmu.ac.ir کد ارکید: ۲۴۶۳-۵۷۹۱-۰۰۰۱-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: اثرات ضدتشنجی نورواستروئیدها در مدلهای حیوانی نشان داده شده است. اندوکانابینوئیدها سبب تعدیل تحریک پذیری نورونها می شوند. در این مطالعه هم افزایی ناشی از کاربرد همزمان پالمیتوئیل اتانول آمید (PEA) بعنوان یک اندوکانابینوئید و نورواستروئید گاناگزولون را بر شاخصهای تشنج های تونیک– کلونیک القاء شده با پنتیلن تترازول (PTZ) بررسی کردیم.

مواد و روش ها: موشهای صحرایی نر بالغ نژاد ویستار استفاده شدند. تشنج تونیک– کلونیک با یک تزریق PTZ (mg/kg, i.p ۸۰) ایجاد و مراحل تشنجی به مدت ۳۰ دقیقه ثبت شدند. گاناگزولون (۱۰ mg/kg) و PEA (۴۰ mg/kg) بصورت محلول در DMSO به تنهایی و همراه با هم ۱۵ دقیقه قبل از PTZ تزریق داخل صفاقی شدند. تاخیر زمانی بروز مراحل تشنج، مدت هر مرحله و میزان مرگ ناشی از تشنج ها اندازه گیری شد.

یافته ها: PEA تاثیر معناداری بر شاخصهای تشنجی نداشت. گاناگزولون قبل از PTZ سبب افزایش معنادار تاخیر رسیدن به مراحل ۱ تا ۴ شد و کاهش معنادار مدت زمان مرحله ۵ ایجاد کرد، همچنین مرگ ناشی از تشنج در مقایسه با گروه PTZ از ۵۰ به ۱۶ درصد رسید. تزریق همزمان PEA و گاناگزولون تاخیر رسیدن به مراحل ۱ تا ۵ تشنج را بطور معناداری در مقایسه با گروه PTZ و گروه گاناگزولون افزایش داد و کاهش معناداری در طول مرحله ۵ ایجاد کرد. همچنین مرگ ناشی از تشنج در مقایسه با گروه PTZ از ۵۰ درصد به صفر رسید.

نتیجه گیری: تزریق PEA به همراه گاناگزولون سبب افزایش اثرات ضدتشنجی گاناگزولون و کاهش مرگ ناشی از تشنج شد.

کلمات کلیدی: آناندامید، اندوکانابینوئید، صرع، نورواستروئید

وصول مقاله :۱۴۰۰/۷/۱۰ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۰/۸/۸ پذیرش:۱۴۰۱/۸/۱۶

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]

مقدمه

صرع با درگیری تقریبا یک درصد جمعیت دنیا، یکی از شایع ترین بیماری های سیستم عصبی موجود محسوب می شود که بدلیل تشنج های تکراری و غیرقابل پیش بینی اثرات مخرب اثبات شده در کاهش کیفیت زندگی بیماران و حتی اطرافیان آنها دارد. بعلاوه تشنج های تکراری درمان نشده سبب آسیب نواحی مغزی و بروز مشکلات شناختی می شود (۱-۲). صرع بعنوان یک سندرم کلینیکی ناشی از تخلیه هم زمان گروهی از نورون های مغز تعریف می شود که ناشی از تغییر در تعادل برانگیختگی و مهار نورون ها می باشد. بنابراین هدف بسیاری از درمان های مطرح شده در این زمینه جبران این عدم تعادل بوده است (۲-۳).

سیستم اندوکانابینوئیدی بعنوان یکی از محورهای مهم و اثرگذار در تعدیل تحریک پذیری سیناپسی نورن ها از طریق مسیر های پیام رسانی داخل و خارج سلولی می تواند در کنترل تشنج های صرعی و کاهش عوارض بیماری صرع مورد توجه قرار گیرد (۴-۶). سیستم اندوکانابینوئیدی شامل اندوکانابینوئیدها، گیرنده های کانابینوئیدی، و آنزیم های مسئول ساخت و تخریب اندوکانابینوئیدها می باشد. شناخته شده ترین گیرنده های این سیستم برای پستانداران شامل گیرنده های CB1 و CB2 می باشد (۸-۷). مطالعات گذشته نتایج امید بخشی از کارآمدی آگونیست های CB1 و CB2 در کنترل تشنج های صرع نشان داده اند (۹). با این وجود به دلیل ویژگی روانگردان آگونیست های CB1 کاربرد کلینیکی آنها محدود شده و یافتن داروهای ایمن تر با تمرکز بر سایر اجزا سیستم اندوکانابینوئیدی از جمله گیرنده های CB2 و اندوکانابینوئیدهای مورد توجه قرار گرفته است (۱۰-۱۳).

پالمیتوئیل اتانول آمید (Palmitoylethanolamide, PEA) یک اسید چرب آمیدی درونزاد و مشتق از فسفولیپیدهای غشای سلول است که در نواحی مغزی براساس نیاز (on-demand) ساخته می شود، که کاربرد آن در نمونه های انسانی، اثرات جانبی بسیار کمی از خود نشان داده است. PEA می تواند سبب کاهش اثرات روانگردانی تتراهیدروکانابینول (Tetrahydrocannabiol, THC) و سایر آگونیست های CB1 شود (Entourage effect). این اثرات بطور غیرمستقیم از طریق افزایش فعالیت آناندامیدها و همچنین اثر روی گیرنده های کلاسیک سیستم اندوکانابینوئیدی می باشد (۱۴-۱۵). افزون بر این با تغییر در سطح انتقال میانجی های مونوآمینی و اثر بر گیرنده های GPR-55، TPRV1، PPAR و کانال های یونی دخیل در تحریک پذیری نورونها اثرات ضد درد، ضد التهابی و ضد افسردگی ثابت شده ای در بالین نشان داده است (۱۶). تاثیر PEA در تعدادی از مدل های حیوانی صرع مورد مطالعه قرار گرفته و نقش ضد صرعی این ماده در ارتباط با تعدیل سطح محیطی و مرکزی اندوکانابینوئیدها و واسطه های التهابی نشان داده شده است (۱۷-۱۸).

تعدیل تحریک پذیری و شلیکهای غیرمعمول نورون ها در زمان تشنج، هدفی است که با تحریک گیرنده های مهاری گابا می توان به آن دست یافت. اگرچه این هدف با به کارگیری داروهایی مثل باربیتورات ها و بنزودیازپین ها محقق شده است، ولی اثرات جانبی قابل توجه این داروها در کنار عدم تاثیرگذاری مناسب آنها در حدود ۳۰ درصد بیماران دچار صرع (۱۹-۲۰)، جستجو برای یافتن کاندیدهای مناسب تر، فعالیت در این مسیر را متوقف نکرده است. با کشف عملکردی مشابه از اپالون های درونزاد مثل آلوپرگنولون (متابولیت ثانویه پروژسترون) و اثرات آنها بر گیرنده های گابا همراه با اثرات جانبی کم تر، تمرکز بر یافتن آنالوگ صناعی مناسب از این گروه پراهمیت تر شده است (۲۱). گاناگزولون (Ganaxolone) آنالوگ صناعی آلوپرگنانولون (Allopregnanolone) است که برخلاف اپالون های درون زاد، فاقد اثرات هورمونی است. این ترکیب از طریق گیرنده های گابا باعث کمک به تعادل

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]

الکتریکی نورن ها در زمان تشنج می شود و با تحمل خوب و اثرات جانبی کم از پتانسیل بالایی برای درمان صرع برخوردار است (۲۲-۲۳). در تحقیق حاضر امکان هم افزایی کاربرد همزمان ترکیب اندوکانابینوئیدی PEA و ترکیب نورواستروئیدی Ganaxolone در تشنج های تونیک کلونیک القا شده با PTZ مورد مطالعه قرارگرفته است.

مواد و روش ها

حیوانات

در این مطالعه تجربی از موش های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در گروه های ۴ یا ۵ تایی در قفس و در شرایط استاندارد (دمای ۲۲-۲۵ درجه و ۱۲ ساعت روشنایی- ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری می شدند. غذا و آب به جز در هنگام آزمایش به شکل آزاد در اختیار آن ها قرار می گرفت. حجم نمونه متناسب با مطالعات مشابه ۳۰ موش صحرایی بدست آمد که بصورت تصادفی ساده در ۵ گروه آزمایشی تقسیم شدند.

ایجاد و بررسی تشنج:

برای ارزیابی رفتارهای تشنجی، PTZ (پنتیلن تترازول، از شرکت Sigma-Aldrich) با غلظت (۸۰ mg/kg) به شکل داخل صفاقی تزریق می شد. تزریق PTZ در گروههای دریافت کننده PEA و Ganaxolone حدود ۱۵ دقیقه بعد از تزریق این ترکیبات انجام می شد. در گروه PTZ به تنهایی و یا در گروهای دارو و حلال ۱۵ دقیقه پس از دارو یا حلال به حیوان تزریق می شد. بلافاصله حیوان در یک جعبه پلکسی گلاس (به ابعاد: ۳۵*۳۵*۳۵ سانتی متر) قرار داده می شد و رفتارهای حیوان برای مدت ۳۰ دقیقه تحت نظر قرار می گرفت و بروز مراحل رفتاری تشنج یادداشت می شد (۲۴). مراحل تشنج به صورت زیر تقسیم شدند (۲۵-۲۶): مرحله یک: انقباضات عضلات دهان و صورت. مرحله دو: انقباض و حرکات عضلات سر و گردن. مرحله سوم: انقباضات دست ها. مرحله چهار: انقباضات دست ها و ایستادن روی دو پا. مرحله پنجم: ایستادن روی دو پا به همراه افتادن به پهلو. مدت زمان رسیدن به هر مرحله، مدت زمان طول کشیدن مراحل و میزان مرگ در حیوانات اندازه گیری و برای تحلیل ثبت می شد.

داروها و گروه های آزمایش:

گاناگزولون و PEA (Tocris, US) بصورت محلول در DMSO و به روش داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. براساس گزارش های قبلی PEA با دوز ۴۰ mg/kg و گاناگزولون با دوز ۱۰ mg/kg تزریق شدند (۱۸, ۲۷). حجم تزریق در هر حیوان حدود ۰/۸ cc بود. گروههای مورد آزمایش شامل:

گروه PTZ: تزریق تک دوز PTZ با دوز ۸۰ mg/kg و سپس بررسی مراحل تشنج به مدت ۳۰ دقیقه

گروه DMSO: تزریق DMSO و ۱۵ دقیقه بعد تزریق PTZ با دوز ۸۰ mg/kg و سپس بررسی مراحل تشنج به مدت ۳۰ دقیقه

گروه PEA: تزریق PEA (۴۰ mg/kg) به شکل محلول در DMSO و ۱۵ دقیقه بعد تزریق PTZ

گروه Ganx: تزریق گاناگزولون (۱۰ mg/kg) به شکل محلول در DMSO و ۱۵ دقیقه بعد تزریق PTZ

گروه PEA+Ganx: تزریق PEA (۴۰ mg/kg) و گاناگزولون (۱۰ mg/kg) به شکل محلول در DMSO و ۱۵ دقیقه بعد تزریق PTZ

تجزیه و تحلیل آماری داده ها:

نرم افزار آماری GraphPad Prism برای تحلیل آماری بکار گرفته شد. داده هایی که از نوع پارامتریک بودند با آزمون One-way ANOVA و سپس آزمون تکمیلی Bonferroni مقایسه و تحلیل آماری شدند. آمار توصیفی برای ارائه مقادیر درصد استفاده شد. $P < ۰/۰۵$ شاخص معناداری قرار گرفت. داده ها به صورت Mean±SEM ارائه شده اند.

یافته ها

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]

هم افزایی اثرات ضدتشنجی Ganx در تزریق PEA به همراه Ganx:

تاخیر زمانی رسیدن به مراحل تشنج (S1L-S5L) بین گروههای آزمایشی (شکل ۱) از طریق آزمون آماری One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Bonferroni مقایسه و تحلیل شد. نتایج نشان داد که DMSO بعنوان حلال تاثیر معناداری بر زمان رسیدن به مراحل تشنجی در مقایسه با گروه PTZ ندارد. تزریق PEA حل شده در DMSO هم اثر معناداری بر تاخیر زمانی رسیدن به مراحل تشنج نداشت، هرچند میانگین عددی زمان رسیدن به هر پنج مرحله در این گروه نسبت به گروه PTZ بالاتر بود (شکل ۱). در گروه Ganx تزریق گاناگزولون حل شده در DMSO بصورت معناداری تاخیر زمانی رسیدن به مراحل ۱ تا ۴ تشنج را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد ($P<0.05$ برای مراحل ۱ و ۲، $P<0.01$ برای مرحله ۳ و $P<0.001$ برای مرحله ۴)، هرچند بر زمان رسیدن به مرحله ۵ تشنج تاثیر معناداری نداشت.

تزریق PEA به همراه گاناگزولون قبل از PTZ در گروه PEA+Ganx سبب افزایش معنادار تاخیر زمانی رسیدن به هر پنج مرحله تشنج در مقایسه با گروه PTZ شد ($P<0.001$ برای مراحل ۱، ۳ و ۴، $P<0.01$ برای مرحله ۲ و $P<0.05$ برای مرحله ۵) (شکل ۱). بعلاوه در گروه PEA+Ganx زمان رسیدن به مراحل تشنجی ۱ و ۴ در مقایسه با گروه Ganx بصورت معناداری بالاتر بود که نشان می دهد تزریق همزمان PEA اثرات Ganx را افزایش داده به عبارتی هم افزایی بین دو ماده اتفاق افتاده است. همچنین در گروه PEA+Ganx زمان رسیدن به مراحل تشنجی ۱، ۳ و ۴ در مقایسه با گروه PEA افزایش معناداری را نشان داد.

بررسی طول دوره مراحل تشنجی نشان داد که طول مرحله ۵ (شکل ۲) در گروه Ganx و در گروه PEA+Ganx در مقایسه با گروه PTZ کاهش معناداری پیدا می کند5. ($P<0.05$ برای گروه Ganx و $P<0.01$ برای گروه PEA+Ganx) در حالیکه در گروه PEA تفاوت معناداری با گروه PTZ مشاهده نشد. بعلاوه گروه PEA+Ganx در مقایسه با گروه PEA کاهش معناداری را نشان داد ($P<0.05$) که بیانگر هم افزایی اثرات تزریق همزمان دو ماده می باشد.

درصد وقوع مرحله ۵ و درصد مرگ ناشی از تشنج با تزریق PEA به همراه Ganx کاهش یافت:

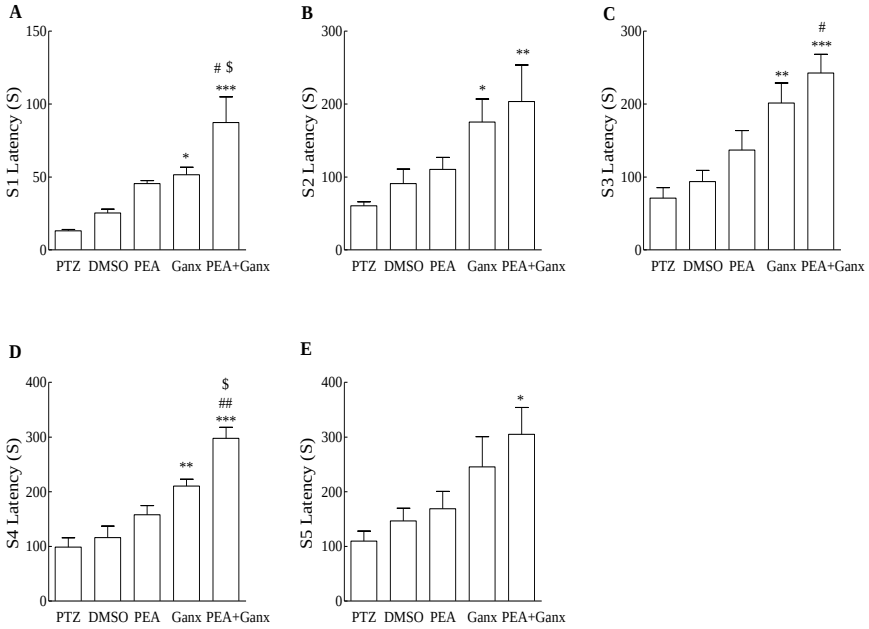
درصد وقوع مرحله ۵ که مرحله وقوع تشنج های تونیک کلونیک می باشد در گروه PEA+Ganx بصورت قابل ملاحظه ای کاهش ۳۳ درصدی را نشان داد. در حالیکه این کاهش در گروه Ganx حدود ۱۷ درصد و در سایر گروهها صفر درصد بود (جدول ۱). بنابراین همزمانی PEA با گاناگزولون سبب هم افزایی در کاهش احتمال وقوع مرحله ۵ شده است. همچنین درصد وقوع مرگ پس از تشنج تونیک – کلونیک در گروه PTZ و DMSO حدود ۵۰ درصد بود در حالیکه در گروه PEA به ۳۳ درصد، در گروه Ganx به ۱۶ درصد کاهش یافت اما در گروه PEA+Ganx مرگ ناشی از تشنج به صفر رسید (جدول ۱). بنابراین اثر هم افزایی مذکور در کاهش میزان مرگ نیز دیده می شود.

جدول ۱. میزان رسیدن به مرحله ۵ تشنج و میزان مرگ ناشی از تشنج در گروههای آزمایشی نشان داده شده است.

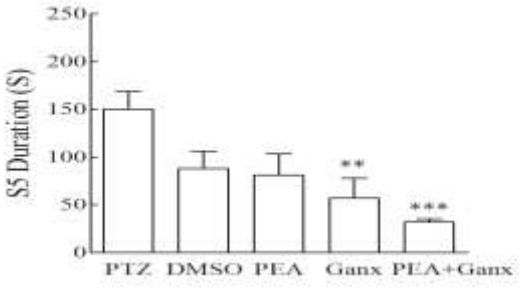
گروه های آزمایشی	n در هر گروه	تعداد وقوع مرحله ۵ در گروه	درصد وقوع مرحله ۵	تعداد مرگ در گروه	درصد مرگ در گروه
PTZ	۶	۶	٪۱۰۰	۳	٪۵۰
DMSO	۶	۶	٪۱۰۰	۳	٪۵۰
PEA	۶	۶	٪۱۰۰	۲	٪۳۳
Ganx	۶	۵	٪۸۳	۱	٪۱۶
PEA+Ganx	۶	۴	٪۶۷	۰	٪۰

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]



شکل ۱. تزریق همزمان PEA و Ganx ۱۵ دقیقه قبل از تزریق PTZ سبب هم افزایی اثرات ضدتشنجی Ganx شد. مقایسه آماری مدت زمان رسیدن به مراحل تشنج (S1L-S5L) بین گروهها از طریق آزمون آماری One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Bonferroni نشان داده شده است. شکل A تاخیر مرحله ۱ (S1L)، شکل B تاخیر مرحله ۲ (S2L)، شکل C تاخیر مرحله ۳ (S3L)، شکل D تاخیر مرحله ۴ (S4L)، شکل E تاخیر مرحله ۵ (S5L) را نشان می دهند. داده ها به صورت Mean±SEM ارائه شده اند. n=6 در همه گروهها. $p<0.05$* و $p<0.01$** و $p<0.001$*** در مقایسه با PTZ، $p<0.05$# در مقایسه با PEA.



شکل ۲. هم افزایی PEA و Ganx طول مرحله ۵ را کاهش داد. مقایسه آماری طول دوره تشنج های تونیک- کلونیک در مرحله ۵ (S5D) بین گروهها از طریق آزمون آماری One-way ANOVA و آزمون تکمیلی Bonferroni نشان داده شده است. داده ها به صورت Mean±SEM ارائه شده اند. n=6 در همه گروهها. $p<0.01$** و $p<0.001$*** در مقایسه با PTZ.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]

بحث

یافته های ما نشان داد که ترکیب آناندامیدی PEA تاثیر معناداری در کاهش شاخص های تشنجی شامل تاخیر زمانی مراحل، طول مدت مرحله ۵ و میزان مرگ در مدل تشنج حاد القاء شده با PTZ ندارد. درحالیکه نورواستروئید گاناگزولون بصورت معناداری این شاخص را کاهش داد، بعلاوه گاناگزولون در همراهی با PEA اثرات ضدتشنجی افزایش یافته ای را نشان داد. همچنین کاهش قابل ملاحظه ۵۰ درصدی در مرگ ناشی از تشنج های تونیک کلونیک در کاربرد همزمان PEA و گاناگزولون مشاهده شد.

PEA یک آنالوگ آناندامیدی درونزاد می باشد که به دنبال اثرات ضد التهابی و محافظتی خود از نورون ها و عوارض جانبی کم، توجهاتی را به خود جلب کرده است (۲۸). نتایج تحقیقات اخیر نیز اثرات ضد تشنجی این ماده را در برخی مدلهای حیوانی تائید می کند (۲۹, ۱۶). در مطالعه Aghaei و همکاران (۲۹) تزریق PEA جهت مهار تشنج ها در مدل صرع با روش کیندلینگ شیمیایی استفاده شد. نتایج آنها نشان داد که PEA سبب کاهش شاخص های تشنجی می شود در ادامه تزریق آنتاگونیستهای گیرنده های CB1 و CB2 نشان داد که بخش عمده این اثرات ضدتشنجی بواسطه گیرنده های کانابینوئیدی رخ می دهد. همچنین یک مطالعه دیگر توسط Post و همکاران (۱۸) نشان داد در تشنج القاء شده با اسید کاینیک، PEA سبب افزایش میزان اندوکانابینوئیدها در پلاسما و در بافت هیپوکمپ شد که با کاهش مرگ سلولی در هیپوکمپ و کاهش شاخص های تشنجی همراه بود. همچنین در مطالعات پیشین ما 2-AG بعنوان اندوکانابینوئید مهم درونزاد اثرات ضد تشنجی قابل توجهی را نشان داد (۳۰-۳۲) با این وجود در نتایج بررسی حاضر اثرات ضدتشنجی معناداری از PEA دیده نشد. یک دلیل مهم برای این تفاوت یافته ها می تواند مربوط به مدل ایجاد تشنج باشد. در مطالعه Aghaei و همکاران تشنج با روش کیندلینگ شیمیایی توسط PTZ ایجاد شد که در این مدل دوزهای زیر آستانه PTZ طی یک دوره چند روزه منجر به شعله ور شدن تشنج ها سراسری در مغز می شود در حالیکه در مطالعه حاضر ما تشنج حاد را با یک دوز بالای PTZ که بلافاصله سبب تشنج های سراسری در مغز می شود ایجاد کردیم. همچنین در مطالعه Post و همکاران نیز از مدل ایجاد تشنج با اسید کاینیک استفاده شد بود که یک آگونیست نوروترانسمیتر تحریکی گلوتامات است در حالیکه PTZ بعنوان آنتاگونیست گیرنده های مهاری گابا عمل می کند. بررسی های گذشته نشان داد اند که مکانیسم های متفاوتی در این مدلهای تشنج درگیر هستند بنابراین ممکن است در مداخلات نیز یافته های متفاوتی از این دو مدل حاصل شود (۳۳).

نورواستروئیدها، استروئید های درون زادی هستند که تحریک پذیری نورون هارا از طریق مسیرهای ژنومی و غیرژنومی تعدیل می کنند. آلوپرگنونولون یک مشتق پروژسترون است که نقش مثبت آن در کنترل تشنج در مدل های حیوانی نشان داده شده است (۳۴). گاناگزولون آنالوگ صناعی آلوپرگنونولون است که نیمه عمر بالاتری دارد. به نظر می رسد هدف مولکولی نورواستروئیدها گیرنده های میانجی مهاری گابا باشد که از طریق اتصال و تعدیل این گیرنده ها منجرب به مهار نورون ها می شوند (۳۵) و در مقایسه با بنزودیازپن ها تحمل به دنبال مصرف آنها و همچنین عوارض جانبی آنها کمتر است (۳۶, ۲۷). مطالعات مختلف اثرات ضد تشنجی نورواستروئیدهای مذکور را نشان داده اند. در تحقیق حاضر نتایج ما اثرات ضدتشنجی گاناگزولون را نشان داد که هم راستا با گزارشهای قبلی در این زمینه بود. مطالعه Reddy و همکاران نشان داد (۳۷) گاناگزولون بصورت وابسته به دوز سبب مهار مراحل تشنجی در مدل کیندلینگ آمیگدال (یک مدل ایجاد تشنج با تحریک الکتریکی مکرر ناحیه آمیگدال) می شود، همچنین فعالیتهای الکتریکی ناشی از تشنج را بصورت معناداری کاهش می دهد. همچنین نتایج یک بررسی دیگر نشان داد که طی تشنج ها در مدل صرع

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]

پایدار با پیلوکارپین افزایش سنتز نورواستروئیدها در مغز اتفاق می افتد و آنزیم P450 که در این فرایند نقش مهمی دارد در سلولهای گلیا افزایش بیان دارد (۲۲, ۳۸). در کنار همخوانی داده های بررسی ما با مطالعات مذکور نکته قابل توجه مشاهده افزایش کارآیی گاناگزولون در کاربرد همزمان با PEA بود که برای اولین بار گزارش می شود و بخصوص در کاهش مرگ ناشی از تشنج های تونیک کلونیک هم افزایی قابل توجه بود.

با وجود اینکه در تحقیق حاضر PEA به تنهایی تاثیر معناداری بر شاخص های تشنجی و میزان مرگ ناشی از تشنج نداشت اما سبب افزایش قابل ملاحظه کارایی گاناگزولون شد. علی رغم اینکه مطالعات گذشته بروی PEA و هم بر روی نورواستروئیدها گیرندهای مهاری گابا در سیستم عصبی را بعنوان واسطه اثرات پیشنهاد کرده اند اما در خصوص PEA شواهد دال بر دخالت مکانیسمهای دیگر نیز پیشنهاد شده است (۴, ۱۴, ۱۶-۱۷). بنابراین هم افزایی مشاهده شده در مطالعه ما می تواند ناشی از تاثیر همزمان هر دو ملکول PEA و گاناگزولون بر گیرنده های گابا باشد که در نتیجه اثر مهاری مضاعفی را در پی خواهد داشت، در این صورت باید جایگاههای اتصال و اثرگذاری متفاوتی بر روی این گیرنده برای هر ملکول در نظر گرفت که با توجه ساختار گیرنده و تعداد زیرواحدها این فرضیه دور از انتظار نیست. نتایج یک مطالعه اخیر پیشنهاد می کند که نورواستروئیدها بر زیرواحد آلفا-۴ و دلتا در ساختار گیرنده متصل می شوند (۲۱) با این حال در خصوص محل اتصال اندوکانابینوئیدها یا PEA بر گیرنده گابا گزارشی موجود نیست. همچنین این احتمال وجود دارد که مسیر دیگری در کنار مسیر مهاری گیرنده گابا توسط PEA فعال شود، بعنوان مثال در کنار اثر گاناگزولون بر گیرنده گابا بصورت موازی PEA نیز از طریق گیرنده های کانابینوئیدی (CB) اثرات مهاری را ایجاد کند که نتیجه آن وقوع هم افزایی در اثرات ضدتشنجی گاناگزولون خواهد بود. نکته مهم دیگر در خصوص هم افزایی مشاهده شده حفظ اثرگذاری این ملکولها در کاربرد مزمن و همچنین بررسی احتمال وقوع تحمل متقاطع بین اثرات دو ملکول است که پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه گاناگزولون در کاهش شاخص های تشنج های تونیک کلونیک موثر بود و کاربرد همزمان PEA با گاناگزولون این اثر بخشی را بویژه در کاهش مرگ ناشی از این تشنج ها بیشتر کرد بنابراین به نظر می رسد نورواستروئیدها در کنار ترکیبات اندوکانابینوئیدی می توانند در کنترل تشنج ها حاد و مرگ ناشی از آنها مورد توجه قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر، مستخرج از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک (شماره طرح: ۳۴۷۸ و کد اخلاق: IR.ARAKMU.REC.1398.220) می باشد. تعارض منافعی برای نویسندگان در این مقاله وجود ندارد.

منابع

1.Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. Epilepsy research. 2009;85(1):31-45.
2.Navidhamidi M, Ghasemi M, Mehranfard N. Epilepsy-associated alterations in hippocampal excitability. Rev Neurosci. 2017;28(3):307-34.
3.Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. Acta Neurol Belg. 2000;100(4):201-13.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]

4.Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. Prog Lipid Res. 2016;62:107-28.
5.Zareie P, Sadegh M, Palizvan MR, Moradi-Chameh H. Anticonvulsive effects of endocannabinoids; an investigation to determine the role of regulatory components of endocannabinoid metabolism in the Pentylenetetrazol induced tonic- clonic seizures. Metab Brain Dis. 2018;33(3):939-48.
6.Stasiulewicz A, Znajdek K, Grudzien M, Pawinski T, Sulkowska AJI. A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design. Int J Mol Sci. 2020;21(8).
7.Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. Drug Discov Today. 2017;22(1):105-10.
8.Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2020;16(1):9-29.
9.Farrelly AM, Vlachou S, Grintzalis K. Efficacy of Phytocannabinoids in Epilepsy Treatment: Novel Approaches and Recent Advances. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(8).
10.Katona I. Cannabis and Endocannabinoid Signaling in Epilepsy. Handb Exp Pharmacol. 2015;231:285-316.
11.Millan-Guerrero RO, Isais-Millan S. Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. Gac Med Mex. 2019;155(5):471-4.
12.Gholami M, Amri J, Pazhoohan S, Sadegh M. Anticonvulsive and anti-epileptogenesis effects of Echinacea purpurea root extract, an involvement of CB2 receptor. J Complement Integr Med. 2021.
13.Senn L, Cannazza G, Biagini G. Receptors and Channels Possibly Mediating the Effects of Phytocannabinoids on Seizures and Epilepsy. Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(8).
14.Skaper SD, Facci L, Giusti P. Glia and mast cells as targets for palmitoylethanolamide, an anti-inflammatory and neuroprotective lipid mediator. Mol Neurobiol. 2013;48(2):340-52.
15.Scuderi C, Valenza M, Stecca C, Esposito G, Carratu MR, Steardo L. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. J Neuroinflammation. 2012;9:49.
16.Aghaei I, Rostampour M, Shabani M, Naderi N, Motamedi F, Babaei P, et al. Palmitoylethanolamide attenuates PTZ-induced seizures through CB1 and CB2 receptors. Epilepsy Res. 2015;117:23-8.
17.Citraro R, Russo E, Scicchitano F, van Rijn CM, Cosco D, Avagliano C, et al. Antiepileptic action of N-palmitoylethanolamine through CB1 and PPAR-alpha receptor activation in a genetic model of absence epilepsy. Neuropharmacology. 2013;69:115-26.
18.Post JM, Loch S, Lerner R, Remmers F, Lomazzo E, Lutz B, et al. Antiepileptogenic Effect of Subchronic Palmitoylethanolamide Treatment in a Mouse Model of Acute Epilepsy. Front Mol Neurosci. 2018;11:67.
19.Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. Eur J Neurol. 2006;13(3):277-82.
20.Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. Drug Saf. 2007;30(7):555-67.
21.Smith SS, Shen H, Gong QH, Zhou X. Neurosteroid regulation of GABA(A) receptors: Focus on the alpha4 and delta subunits. Pharmacol Ther. 2007;116(1):58-76.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]

22.Biagini G, Baldelli E, Longo D, Pradelli L, Zini I, Rogawski MA, et al. Endogenous neurosteroids modulate epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. Exp Neurol. 2006;201(2):519-24.
23.Lattanzi S, Riva A, Striano P. Ganaxolone treatment for epilepsy patients: from pharmacology to place in therapy. Expert Rev Neurother. 2021:1-16.
24.Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Seizure. 2011;20(5):359-68.
25.Veliskova J. Behavioral characterization of seizures in rats. Models of seizures and epilepsy Elsevier Academic Press, Burlington. 2006:601-11.
26.Sadegh M, Sakhaie MH. Carvacrol mitigates proconvulsive effects of lipopolysaccharide, possibly through the hippocampal cyclooxygenase-2 inhibition. Metab Brain Dis. 2018;33(6):2045-50.
27.Reddy DS, Rogawski MA. Chronic treatment with the neuroactive steroid ganaxolone in the rat induces anticonvulsant tolerance to diazepam but not to itself. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295(3):1241-8.
28.Mattace Raso G, Russo R, Calignano A, Meli R. Palmitoylethanolamide in CNS health and disease. Pharmacol Res. 2014;86:32-41.
29.Sheerin AH, Zhang X, Saucier DM, Corcoran ME. Selective antiepileptic effects of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid. Epilepsia. 2004;45(10):1184-8.
30.Zareie P, Sadegh M, Palizvan M. The Effect of 2-Archidonyl Glycerol (2-AG) as an Endocannabinoid on Tonic- Clonic Seizures Induced by Pentylenetetrazol (PTZ). ZUMS Journal. 2017;25(109):11-22.
31.Zareie P, Sadegh M, Palizvan M. Investigating the effect of enzymatic elimination of endocannabinoids inhibitors on tonic- colonic seizure provoked by PTZ. Journal of Babol University Of Medical Sciences. 2016;18(12):49-56.
32.Zareie P, Sadegh M, Moradi-Chameh H. 2-Arachidonoylglycerol enrichment Reduced Epileptiform Activity of the Rat Hippocampus induced with Pentylenetetrazol. Journal of Advances in Medical and Biomedical Research. 2018;26(118):21-7.
33.Loscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. Neurochem Res. 2017;42(7):1873-88.
34.MA R, DS R. Neurosteroids: endogenous modulators of seizure susceptibility. Epilepsy: scientific foundations of clinical practice. 2004:319-55.
35.Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor. Nat Rev Neurosci. 2005;6(7):565-75.
36.Monaghan EP, Navalta LA, Shum L, Ashbrook DW, Lee DA. Initial human experience with ganaxolone, a neuroactive steroid with antiepileptic activity. Epilepsia. 1997;38(9):1026-31.
37.Reddy DS, Rogawski MA. Ganaxolone suppression of behavioral and electrographic seizures in the mouse amygdala kindling model. Epilepsy Res. 2010;89(2-3):254-60.
38.Biagini G, Longo D, Baldelli E, Zoli M, Rogawski MA, Bertazzoni G, et al. Neurosteroids and epileptogenesis in the pilocarpine model: evidence for a relationship between P450scc induction and length of the latent period. Epilepsia. 2009;50 Suppl 1:53-8.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/sjku.28.1.30]