

Investigation of Anticonvulsant Effect of Aqueous Extract of *Chelidonium Majus* on PTZ Induced Kindling in Male Mice

Simin Namvar Aghdash^{1*}, Mansoureh Mokhtari²

1- Assistant Professor, Department of Biology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

2- MSc, Department of Biology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Received: 17 Dec 2015, Accepted: 13 Jan 2016

Abstract

Background: Traditional medicinal herbs have remained as a component of disease treatment system of many societies in the world. Today, many scientists have paid attention to the use of medicinal herbs in the treatment of epileptic seizures, because epilepsy is one of the most common neuropsychological disorders in the world that have many serious physical, psychological, social, and economic consequences. The aim of this study was to investigate the effect of *Chelidonium Majus* extract in the treatment of seizure.

Materials and Methods: In this study 40 mice have been randomly chosen and divided into 5 groups including a control group that received only pentylenetetrazol, sham group that received distilled water and 3 experimental groups received aqueous extract of *Chelidonium Majus* in doses of 50, 100 and 150 mg/kg for 4 weeks. 30 minutes after gavage with different doses of the extract or distilled water, pentylenetetrazol was injected to experimental and sham groups. Animals immediately were transferred to a special cage and the seizure behaviors and parameters were recorded by a camera. Then, the different phases of seizure, latency time for onset of seizure and seizure duration were evaluated.

Results: Data analysis indicated that the aqueous extract of *Chelidonium Majus* had a significant effect on PTZ-induced seizure. Therapy by this extract increases latency time for onset of seizure and prevents progress of seizure phases.

Conclusion: The attained results showed that *Chelidonium Majus* extract has anticonvulsant effect on PTZ-induced seizure. Thus, it may be used in seizure treatment.

Keywords: Seizure, Epilepsy, Pentylenetetrazole, *Chelidonium majus*

*Corresponding Author:

Address: Department of Biology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Email: Siminamvar@gmail.com

مطالعه اثر ضد تشنجی عصاره آبی مامیران بر کیندلینگ القاء شده با PTZ در موشهای سوری نر

سیمین نامورآغداش^{۱*}، منصوره مختاری^۲

۱- استاریار، گروه زیست شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۴/۹/۲۶ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: گیاهان دارویی سنتی در بیشتر جوامع دنیا به عنوان جزیی از سیستم درمانی بیماری‌ها می‌باشند. امروزه دانشمندان زیادی به استفاده از گیاهان دارویی در درمان تشنج‌های صرعی توجه کرده‌اند. زیرا صرع یکی از اختلالات شایع عصبی-روانی در دنیا می‌باشد که عواقب فیزیکی، روانی، اجتماعی و اقتصادی فراوان دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر عصاره گیاه مامیران در درمان تشنج است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۰ سر موش سوری به طور تصادفی انتخاب شدند و به ۵ گروه شامل ۱ گروه کنترل، ۱ گروه شم و ۳ گروه آزمایش تقسیم شدند. گروه کنترل فقط پنتیلین تترازول، گروه شم آب مقطر و گروه‌های آزمایش دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از عصاره آبی مامیران را به مدت ۴ هفته دریافت کردند. ۳۰ دقیقه بعد از گاوژ با دوزهای مختلف عصاره و آب مقطر، پنتیلین تترازول به گروه‌های آزمایش و شم تزریق شد. حیوان بلافاصله به قفس ویژه‌ای منتقل شد و رفتارهای تشنجی و پارامترهای مربوطه به وسیله دوربین ضبط شد. سپس مراحل مختلف تشنج، تأخیر زمانی در شروع تشنج و طول مدت تشنج ارزیابی شد.

یافته‌ها: تحلیل داده‌ها نشان داد که عصاره آبی مامیران اثر قابل ملاحظه‌ای بر تشنج‌های القاء شده با PTZ دارد. درمان با این عصاره زمان تأخیر در شروع تشنج را افزایش داده و پیشرفت فازهای تشنج را مهار می‌کند.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که عصاره مامیران اثر ضد تشنجی بر تشنج‌های القاء شده با PTZ دارد و ممکن است در درمان تشنج مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: تشنج، صرع، پنتیلین تترازول، مامیران

*نویسنده مسئول: ایران، تبریز، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، گروه زیست شناسی

Email: Siminamvar@gmail.com

مقدمه

صرع از شایع‌ترین اختلالات عصبی است. تاریخچه صرع و درمان آن به چهار میلیون سال قبل بر می‌گردد (۱). در دنیا ۵۰ میلیون نفر مبتلا به صرع هستند. صرع با تشنج‌های خود به خودی راجعه مشخص می‌شود. این تشنج‌ها علایم گذرایی هستند که به علت فعالیت نوروئی غیرطبیعی شدید و هماهنگ به وجود می‌آیند. تشنج‌ها بر اساس محل و شدت تخلیه‌های ناگهانی نوروئی تظاهرات بالینی مختلفی دارند و انواع مختلف تشنج‌ها بر اساس پدیده بالینی خود مشخص می‌شوند (۲). روش‌های متعددی برای مطالعه صرع جهت دستیابی به علل دخیل در ایجاد آن و همچنین رسیدن به روش‌های درمانی موثرتر وجود دارد. یکی از این روش‌ها مدل سازی صرع در آزمایشگاه با کیندلینگ می‌باشد. کیندلینگ فرآیندی است که به دنبال تشنج‌های تکراری القاء شده، طول مدت تشنج و تظاهرات رفتاری افزایش پیدا می‌کند تا به یک کفه برسد (۳). کیندلینگ به دو روش الکتریکی و شیمیایی انجام می‌شود. در کیندلینگ شیمیایی به مقادیر زیر آستانه از مواد تشنج‌زا داده می‌شود تا این که با گذشت زمان شدت تشنج افزایش و در نهایت به حداکثر شدت خود می‌رسد. یکی از رایج‌ترین مواد تشنج‌زای آزمایشگاهی پنتیلن ترازول می‌باشد. پنتیلن ترازول آنتاگونیست گیرنده‌های گابا است که با مهار گابا مانع از مهار نوروئی شده و در نتیجه فعالیت نوروئی افزایش می‌یابد و به دنبال آن تشنج به وجود می‌آید (۴-۶). روش‌های درمانی متعددی در درمان صرع وجود دارد که یکی از این روش‌ها دارودرمانی است. علی‌رغم وجود داروهای متنوع در بازار هنوز تعدادی از بیماران به صرع مقاوم به دارو مبتلا هستند. بنابراین استفاده از گیاهان دارویی به عنوان یک روش درمانی جایگزین توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۷-۹). مامیران یکی از گیاهانی است که در طب سنتی در درمان صرع به کار می‌رفته است مامیران است. مامیران/ نازخاتون یا مامیران کبیر گیاهی داروئی از تیره خشخاش (*Papaveraceae*) است که نام علمی آن *Chelidonium majus* می‌باشد. مامیران، گیاه

پرستو نیز نامیده می‌شود و گیاهی است علفی، چندساله به رنگ سبز تیره، واجد کرک‌های پراکنده و ساقه‌ای منشعب دارد. برگ‌های شانه‌ای، پرچم‌های زرد رنگ و میوه‌ای به شکل کپسول کشیده دارد و دانه‌های آن سیاه رنگ هستند. از قسمت‌های مختلف گیاه در درمان بیماری‌های متعددی از جمله زخم معده، سرطان معده، عفونت دهان، بیماری‌های کبدی، درد عمومی و اختلالات پوستی استفاده می‌شود. از این رو، خواص فارماکولوژیکی ضد التهابی، ضد سرطانی و ضد دردی آن نشان داده شده است. پتانسیل درمانی آن مربوط به ترکیبات فعال بیولوژیکی فراوانی است که در داخل آن وجود دارد. بیش از ۷۰ نوع ترکیب مختلف موجود در آن مانند فلاونوئیدها، آلکالوئیدها (چلیدونین، بنزوفنانتیریدین)، ساپونین، استرول، ویتامین و مواد معدنی در مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده شده است (۱۰، ۱۱). هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ضد تشنجی آن می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی: در این آزمایش از ۴۰ سر موش سوری نر بالغ با وزن حدود ۲۵ تا ۳۱ گرم استفاده گردید که از دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز خریداری شده بودند. برای این که موش‌های مورد مطالعه با شرایط جدید اتاق حیوانات سازگاری پیدا کنند تا پنج روز پس از استقرار، کارهای آزمایشگاهی بر روی آن‌ها انجام نشد. موش‌ها در اتاقی با دمای تقریباً ۲۲ درجه، رطوبت ۴۰ درصد و در دوره ۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی نگهداری شدند. آب و غذای کافی به استثنای زمان آزمایش به راحتی در دسترس آن‌ها قرار داشت. در تمام مراحل انجام کار، اصول اخلاقی مصوب IASP رعایت شد (۱۲). حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه ۸ تایی شامل یک گروه کنترل، یک گروه شم و سه گروه درمان تقسیم‌بندی شدند.

عصاره‌گیری: پس از تهیه گیاه مامیران از فروشگاه‌های محلی و تأیید آن توسط کارشناس دانشگاه (استادیار دانشکده کشاورزی در گروه گیاهان دارویی)، ناخالصی‌های گیاه جداسازی شدند و سپس به منظور بالا

مرحله دوم: حرکات تشنجی سرحیوان به بالا و پایین و حرکات ریتمیک دست‌ها
 مرحله سوم: انقباض میوکلونیک بدن
 مرحله چهارم: تشنجات کلونیک عمومی و چرخیدن روی پهلو
 مرحله پنجم: تشنجات عمومی با بسط تونیک و حالت تشنجی
 مرحله ششم: مرگ و میر

تحلیل آماری

در این مطالعه نتایج به دست آمده به صورت انحراف معیار و میانگین بیان شده است. مقایسه آماری بین گروه‌های آزمایشی به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ با استفاده از تحلیل واریانس یک طرفه و مقایسه بین تک تک گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تعقیبی توکی انجام شد. مقدار کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

عصاره گیاه مامیران با دوزهای مختلف، اثرات ضد تشنجی اعمال کرد که بیشترین اثر مربوط به دوز ۱۰۰ بود، زیرا علاوه بر مراحل تشنج بر تاخیر زمانی شروع تشنج نیز موثر بود. ولی هیچ کدام از دوزهای مختلف عصاره طول مدت تشنج را به طور معنی داری تغییر نداد.

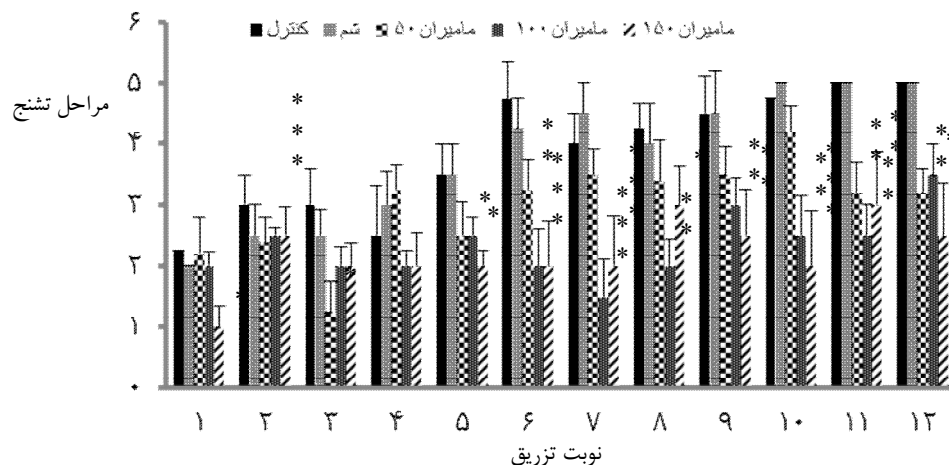
اثر دوزهای مختلف مامیران بر پیشرفت مراحل تشنج: عصاره مامیران پیشرفت مراحل تشنج را مهار می‌کند. در نمودار ۱ پیشرفت مراحل تشنج در گروه‌های درمان و شام با گروه کنترل در تمام روزها با هم مقایسه شدند. همان‌طور که در این نمودار ملاحظه می‌شود مامیران در گروه‌های درمان اثر مهار کنندگی بر روند کیندلینگ اعمال کرده است. هیچ کدام از گروه‌های درمان مرحله ۵ تشنج را نشان نداده‌اند. همان‌طور که در نمودار ملاحظه می‌شود اثرات مهارتی مامیران بر مراحل تشنج در روزهای آخر تیمار بیشتر از روزهای اول می‌باشد که نشان می‌دهد مکانیسم‌های دخیل در ایجاد اثرات مهارتی با گذشت زمان تقویت می‌شود.

بردن بازده استخراج عصاره، گیاه خشک شده به وسیله دستگاه آسیاب کن برقی پودر شد. مقدار ۵۰۰ گرم از پودر در ۵ لیتر آب مقطر استریل به مدت ۲۴ ساعت خیسانده شد. سپس به مدت ۴ ساعت بر روی دستگاه اجاق برق همزن دار مغناطیسی حرارت داده شد و مخلوط گردید. محلول به دست آمده از کاغذ صافی عبور داده شد و بعد به وسیله دستگاه تبخیر کننده چرخشی متصل به پمپ به روش تقطیر در خلا چرخان در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ شد و در نهایت برای حذف کامل آب در دستگاه خشک کننده با دمای پایین به مدت ۳ روز قرار گرفت تا خشک شود. وزن عصاره خشک حاصل از گیاه ۳ گرم بود. ۲۰۰۰ میلی‌گرم از پودر عصاره آبی گیاه مامیران در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر استریل حل گردید تا ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول استوک تهیه شود. هر میلی‌لیتر از محلول استوک حاوی ۲۰ میلی‌گرم از پودر عصاره آن گیاه بود (۱۳).

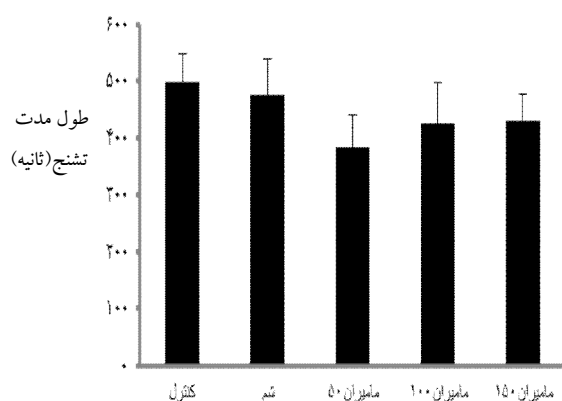
ارزیابی اثر عصاره بر روی تشنج القا شده با پنتیلن تترازول: به گروه‌های درمان و شام به ترتیب ۳۰ دقیقه بعد از گاوژ دوزهای ۵۰، ۱۰۰، و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی مامیران و آب مقطر استریل، پنتیلن تترازول (PTZ) با دوز ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای القای تشنج تزریق شد (۱۴). این محلول دارویی به روش تزریق داخل صفاقی به وسیله سرنگ‌های انسولین به موش‌ها تجویز شد. این نوع تزریق معمول‌ترین و مهم‌ترین روش تجویز داروها در جوندگان می‌باشد. پس از حل کردن ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از داروی پنتیلن تترازول در حلال نرمال سالین ایزوتونیک، به ازای هر ۱۰ گرم وزن موش حداکثر ۰/۱ سی سی از این محلول دارویی آماده شد و به هر موش طی ۱۲ نوبت و هر ۴۸ ساعت یک بار تزریق شد. بعد از تجویز داروی پنتیلن تترازول، رفتارهای حیوان برای مدت ۲۵ دقیقه زیر نظر گرفته شد و پاسخ‌های تشنجی حیوان (مراحل حمله) به شکل زیر طبقه بندی گردید (۱۵):

مرحله صفر: عدم مشاهده هرگونه نشانه رفتاری
 مرحله اول: انقباض کلونیک عضلات گوش‌ها، صورت و راست شدن دم

مراحل تشنج در آخرین روز تحریک در دوز ۵۰ (۳/۲±۰/۴)، ۱۰۰ (۳/۵±۰/۵) و ۱۵۰ (۲/۵±۰/۸۶) نسبت به گروه کنترل (۵±۰) مهار بارزی را نشان می‌دهد. اختلاف معنی‌داری در پیشرفت مراحل تشنج بین گروه‌های کنترل، شم و گروه‌های درمان وجود دارد ($p < 0.05$).



نمودار ۱. اثر عصاره آبی دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن گیاه مامیران بر مراحل تشنج. $p < 0.05$ ، * $p < 0.01$ ، ** $p < 0.001$ نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.



نمودار ۲. اثر عصاره آبی دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن گیاه مامیران بر طول مدت تشنج. علی‌رغم کاهش طول مدت تشنج، گروه‌های درمان اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل ندارند.

اثر دوزهای مختلف مامیران بر زمان تاخیر در شروع تشنج: عصاره مامیران تاخیر زمانی در شروع تشنج را افزایش داد. در نمودار ۳ زمان تاخیر در شروع تشنج در گروه‌های درمان و شم با گروه کنترل با هم مقایسه شدند. در این نمودار میانگین کل تمام روزها برای شروع تشنج در هر گروه به دست آمد و سپس مقایسه بین گروه‌ها انجام شد. داده‌ها به شکل میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده است.

اثر دوزهای مختلف مامیران بر طول مدت تشنج: عصاره مامیران طول مدت تشنج را کاهش داد. در نمودار ۲ طول مدت تشنج در گروه‌های درمان و شم با گروه کنترل با هم مقایسه شدند. در این نمودار، میانگین کل تمام روزها برای طول مدت تشنج در هر گروه به دست آمد و سپس مقایسه بین گروه‌ها انجام شد. داده‌ها به شکل میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده‌اند. همان‌طور که در نمودار مشاهده می‌شود طول تشنج در دوزهای ۵۰ (۳۸۴/۰۹±۵۷/۹۸)، ۱۰۰ (۴۲۵/۸۷±۷۰/۸۷) و ۱۵۰ (۴۳۰/۸۷±۴۵/۹۸) نسبت به گروه‌های کنترل (۴۸۹/۰۹±۵۰/۸۷) کاهش یافته است. تمام دوزهای مامیران اثر کاهندگی تقریباً یکسانی بر مدت تشنج اعمال کردند، ولی تحلیل آماری نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های درمان و گروه‌های کنترل و شم وجود ندارد.

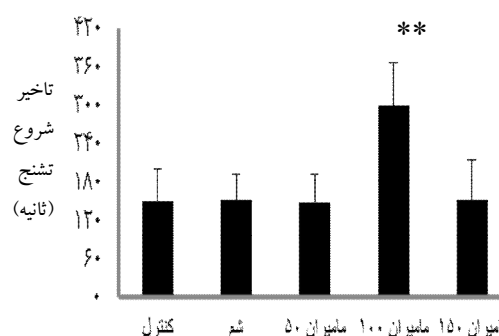
اعمال متعددی هستند که دارای اثرات مفیدی بر نوروها می‌باشند. بررسی اثر فلاونوئیدها در محیط کشت آستروسیت‌ها نشان داده است که این ترکیبات موجب القاء سنتز و افزایش رهایش فاکتورهای نوروتروفیک مانند فاکتور رشد نورونی، فاکتور نوروتروفیک مشتق از گلیال و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز می‌شوند. از این رو فلاونوئیدها در بیماری‌های دژنراتیو نورونی نقش حفاظتی دارند (۱۸). به علاوه مشخص شده که عمده این ترکیبات فلاونوئیدی همانند مولکول‌های شبه بنزودیازپین عمل کرده و لیگاندهایی برای گیرنده‌های بنزودیازپینی (GABA-A) می‌باشند. فلاونوئیدها با فعال کردن گیرنده گابا سبب تقویت سیستم گابا‌رژیک مغز شده و اثرات ضد اضطرابی، خواب آوری و ضد تشنجی ایجاد می‌کنند (۱۹، ۲۰). روتین از جمله مواد فلاونوئیدی می‌باشد. بررسی اثر ضد تشنجی تجویز روتین به داخل بطن مغز، در رت‌های تیمار شده با پنتیلن ترازول نشان داده که احتمالاً روتین از طریق مدولاسیون آلوستریک مثبت کمپلکس گیرنده‌ی گابا اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می‌کند (۲۱). از طرف دیگر، مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که روتین اثر مهاری بر آنزیم‌های گابا ترانس آمیناز و سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز دارد (۲۲، ۲۳) مهار هر دو آنزیم ذکر شده به وسیله‌ی روتین موجب ازدیاد میزان گابا شده و ممکن است کاربرد درمانی در اختلالات نورولوژیکی از جمله تشنج و صرع داشته باشد.

علاوه بر آن مامیران دارای ساپونین می‌باشد. یافته‌ها نشان داده است که ساپونین نیز دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد. هم‌چنین در بیماران دیابتیک اثر حمایت نورونی آن نشان داده شده است (۲۴). نقش پرولپراتیو و حمایت نورونی ساپونین در محیط‌های کشت نوروهای کورتکس مغز نیز دیده شده است (۲۵).

نتیجه گیری

نتایج حاصل از تحقیقات فوق و یافته‌های به دست آمده از این بررسی نشان می‌دهد که گیاه مامیران با داشتن

همان‌طور که در نمودار مشاهده می‌شود تأخیر زمانی در شروع تشنج در دوزهای ۵۰ ($146/98 \pm 45/87$)، ۱۰۰ ($300/76 \pm 67/34$) و ۱۵۰ ($150/57 \pm 64/09$) نسبت به گروه‌های کنترل ($149/75 \pm 50/87$) افزایش یافته است. تحلیل آماری نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های درمان و گروه‌های کنترل و شم در تمام روزها وجود دارد ($p < 0/01$)



نمودار ۳. اثر عصاره آبی دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن گیاه مامیران بر زمان تأخیر در شروع تشنج. $p < 0/01$ ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.

بحث

با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق می‌توان گفت که گیاه مامیران دارای اثرات ضد تشنجی در مدل کیندلینگ شیمیایی حاصل از تزریق پنتیلن ترازول است. در این آزمایش تا حدودی همه دوزهای مورد نظر عصاره گیاه اثرات ضد تشنجی نشان داده‌اند، ولی دوز ۱۰۰ موثرتر بوده و اثرات ضد تشنجی بیشتری نشان داده است. به نظر می‌رسد مقادیر بالاتر عصاره گیاه، دارای اثرات سمی می‌باشد. ولی برای رسیدن به مقدار موثر و مفید باید مطالعات تکمیلی فیتوشیمیایی انجام شود.

گیاه مامیران با داشتن ترکیبات فلاونوئیدی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد و مطالعات نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان صرع لوب گیجگاهی و اثر قابل توجه آن‌ها در کنترل تشنج ناشی از پنتیلن ترازول را نشان داده‌اند (۱۶، ۱۷). هم‌چنین فلاونوئیدها ترکیبات طبیعی با

9. Alimohammadi B, Ajhdari H. Investigation of anti-convulsant effect of alcoholic *Ferula Scrophularia striata* extract PTZ-induced kindling model in mice. *Edrak*. 2014; 34:18-25.
10. Maji AK, Banerji P. *Chelidonium majus* L.(Greater celandine)—A Review on its Phytochemical and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Herbal Medicine*. 2015; 3(1):10-27.
11. Ernst E, Schmidt K. Ukrain—a new cancer cure? A systematic review of randomised clinical trials. *BMC cancer*. 2005; 5(1):1-7.
12. Rowan AN. Scientists and Animal Research: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Social research*. 1995:787-800.
13. Rezvani ME, Roohbakhsh A, Mosaddegh MH, Esmailidehaj M, Khaloobagheri F, Esmaili H. Anticonvulsant and depressant effects of aqueous extracts of *Carum copticum* seeds in male rats. *Epilepsy & Behavior*. 2011; 22(2): 220-5.
14. Namvaraghdash S, Nasirifard S. The Effect of Aqueous *Datura Stramonium* L Seed Extract on Chemical Kindling Induced by Intraperitoneal Injection of Pentylentetrazole in Mice. *Shaphaye Khatam* 2015; 2: 35-41.[Persian]
15. Palizvan M, Ghaznavi-Rad E. Naloxane enhanced inhibitory effect of verapamil on seizure induced by pentylentetrazol in male rats. *Research in pharmaceutical sciences*. 2014; 9(4):295-6.
16. Kowalczyk D, Świeca M, Cichocka J, Gawlik-Dziki U. The phenolic content and antioxidant activity of the aqueous and hydroalcoholic extracts of hops and their pellets. *Journal of the Institute of Brewing*. 2013; 119(3):103-10.
17. Singh LR, Singh OM. *Datura stramonium*: An overview of its phytochemistry and pharmacognosy. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2013; 5(3): 143-8.
18. Xu SL, Bi CW, Choi RC, Zhu KY, Miernisha A, Dong TT, et al. Flavonoids induce the synthesis and secretion of neurotrophic factors in cultured rat astrocytes: a signaling response mediated by estrogen receptor. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 2013.

آنتی‌اکسیدان‌های قوی و ترکیبات موثر مفید بر نورون‌ها و اثرات مهاری آن بر عملکرد مغزی از طریق گابا می‌تواند در جلوگیری از گسترش صرع مفید باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجویی می باشد. بدین وسیله نویسندگان از دانشگاه شهید مدنی آذربایجان که امکان انجام این پژوهش را فراهم کردند تشکر می‌نمایند.

منابع

1. Asadi-Pooya A, Nikseresht A, Yaghoubi E. Old Remedies for Epilepsy: Avicenna's Medicine. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2012; 2012(3):174-7.
2. Reetesh M, Papiya B, Sunny S, Sonam J. Medicinal plants used in treatment of epilepsy. *International Journal of Pharmacy* 2012; 2:32-9.[Persian]
3. Bertram E. The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48(s2):65-74.
4. Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y, Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S. Decreased susceptibility to pentylentetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neuroscience letters*. 2001; 310(2):153-6.
5. Namvar Aghdash S, Nasirifard S, Safari F. Assessing Anticonvulsant Effect of Aqueous Extract of *Datura Stramonium* Seed on PTZ-Induced Seizures in the Male Mice. *SSU_Journals*. 2015; 23(8):782-9.[Persian]
6. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in neurobiology*. 2004; 73(1):1-60.
7. Kiasalari Z, Khalili M, Heidari H. Investigation of anti-convulsant effect of alcoholic *Ferula Assa Foetida* gum extract PTZ-induced kindling model in mice. *Daneshvar*. 2011; 18(90):25-32.
8. Kiasalari Z, Khalili M, Heidari H, Azizi Y. Anti-convulsant effect of alcoholic *Hyoscyamus niger* L seed extract on PTZ model of kindling in male mice. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2011; 18(85): 25-32.

19. Fernández SP, Wasowski C, Loscalzo LM, Granger RE, Johnston GA, Paladini AC, et al. Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *European journal of pharmacology*. 2006; 539(3):168-76.
20. Gupta R, Singh M, Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmacological Research*. 2003; 48(2): 209-15.
21. Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F. Anticonvulsive effects of intracerebroventricular administration of rutin in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008; 32(4):989-93.
22. Weeks BS. Formulations of dietary supplements and herbal extracts for relaxation and anxiolytic action: Relarian. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2009; 15(11): RA256-RA62.
23. Tao Y, Jiang D, Xu H, Yang X. Inhibitory effect of *Erigeron breviscapus* extract and its flavonoid components on GABA shunt enzymes. *Phytomedicine*. 2008; 15(1):92-7.
24. Koneri RB, Samaddar S, Simi S, Rao ST. Neuroprotective effect of a triterpenoid saponin isolated from *Momordica cymbalaria* Fenzl in diabetic peripheral neuropathy. *Indian journal of pharmacology*. 2014; 46(1):76-7.
25. Aiko S, Mitsutoshi Y, Tadashi T, Kazumi Y, Kagemasa K, Eiichi S. Proliferative effect of ginseng saponin on neurite extension of primary cultured neurons of the rat cerebral cortex. *Journal of ethnopharmacology*. 1988; 22(2): 173-81.