Archive of SID

بررسی اثر ضد تشنجی تیموکینون، ماده موثره سیاهدانه (*Nigella sativa* L.) در موش

سیاوش پرورده[۱]، محمد فاتحی حسن‌آباد[۲]، حسین حسین‌زاده[۳*]

۱- دستیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲- استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۳- دانشیار گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
*آدرس مکاتبه: مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق پستی ۹۱۷۷۵-۱۳۶۵، نمابر: ۸۶۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)
پست الکترونیک: hosseinzadehh@yahoo.com

چکیده

در این مطالعه، اثرات ضد تشنجی تیموکینون، ماده موثره موجود در دانه‌های گیاه سیاهدانه (*Nigella sativa* L.) مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور از دو روش آزمون تشنجی پنتیلن تترازول و الکتروشوک به ترتیب به عنوان مدل‌های تجربی ایجاد صرع کوچک و بزرگ در موش استفاده شد. در آزمون پنتیلن تترازول، تزریق داخل صفاقی تیموکینون با دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش زمان شروع و کاهش مدت تشنج کلونیک گردید. درصد محافظت از مرگ و میر با دوزهای مذکور به ترتیب ۷۱/۴ و ۱۰۰ درصد به دست آمد. در آزمون الکتروشوک این ماده نتوانست مدت زمان تشنج را کاهش دهد ولی باعث محافظت کامل در برابر مرگ و میر شد. در آزمون پنتیلن تترازول، فلومازنیل (۱۰ mg/kg, i.p.) باعث مهار طولانی کردن زمان شروع تشنج شد ولی قادر به مهار کاهش مدت زمان تشنج کلونیک نبود. در آزمون پنتیلن تترازول، ED_{50} دیازپام (۱/۴۴-۰/۸۹ :CL ۹۵٪) ۱/۱۳ mg/kg به دست آمد.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که تیموکینون می‌تواند در صرع کوچک کارایی داشته باشد. این اثر احتمالاً قسمتی از طریق گیرنده‌های بنزودیازپینی صورت می‌گیرد.

گل‌واژگان: تیموکینون، سیاهدانه، ضد تشنجی، پنتیلن تترازول، الکتروشوک، گیاهان دارویی

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

استفاده از گیاهان دارویی در درمان صرع از دیرباز مرسوم بوده است. به عنوان مثال در طب سنتی جهت درمان تشنج از به لیمو (*Lippia citriodora* H.B. & K.)، گل ساعتی (*Passiflora caerulea* L.) [۱] و دانه‌های گیاه زیره سبز (*Cuminum cyminum* L.) [۲] استفاده می‌شود.

در این بین سیاهدانه (*Nigella sativa* L.) گیاهی است از خانواده آلاله (Ranunculaceae) که در طب سنتی به عنوان زیاد کننده شیر، ضد انگل‌های روده‌ای، مسهل و ضد نفخ به کار می‌رود [۱]. همچنین آزمایش‌های متعددی به منظور شناخت اثرات فارماکولوژیکی این گیاه صورت گرفته است. به عنوان مثال در برخی مطالعات نشان داده شده است که عصاره و اسانس سیاهدانه دارای اثرات شل‌کنندگی بر روی عضلات صاف از جمله عروق خونی [۷، ۱۲، ۱۳، ۲۱]، روده کوچک [۵، ۱۶]، تراشه [۶، ۸، ۱۶] و رحم [۴، ۱۲] می‌باشد. پیشنهاد شده است که احتمالاً بخشی از این اثرات از طریق مهار کانال‌های کلسیمی اعمال می‌شوند [۶، ۱۶].

با این وجود، اثرات سیاهدانه و ماده موثره آن (تیموکینون) بر سیستم عصبی کمتر مورد توجه و بررسی قرار گرفته است. فقط در دو مطالعه انجام شده یکی بر روی اسانس گیاه و دیگری بر روی تیموکینون، به ترتیب اثرات آرام‌بخشی همراه با تضعیف سیستم اعصاب مرکزی در رت (با مکانیسمی نامعلوم) [۱۹] و اثرات ضد دردی با مکانیسم تاثیر بر سیستم اوپیوییدی [۳] گزارش شده است. از آنجا که تیموکینون مهمترین ماده موثر موجود در اسانس سیاهدانه می‌باشد [۱۴، ۱۵]، به منظور مطالعه بیشتر بر روی اثرات آن بر سیستم اعصاب مرکزی برآن شدیم تا اثرات ضدتشنجی تیموکینون را در موش مورد بررسی قرار دهیم. برای این منظور از مدل‌های تجربی ایجاد صرع کوچک و بزرگ در موش، به ترتیب شامل آزمون پنتیلن تترازول و الکتروشوک استفاده کردیم.

مواد و روش‌کار

حیوان

موش‌های نر از نژاد BALB/c با محدوده وزنی ۲۰ تا ۲۵ گرم که از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی موسسه رازی مشهد تهیه شده بودند، مورد استفاده قرار گرفتند. این حیوانات در شرایط سیکل روشنایی/تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت در دمای ۲ ± ۲۱ درجه سانتی‌گراد و با دسترسی آزاد به آب و غذا در اتاق حیوانات دانشکده داروسازی مشهد نگهداری گردیدند.

مواد

پودر تیموکینون (Aldrich)، پودر پنتیلن تترازول (Sigma)، آمپول دیازپام (تولید دارو) و آمپول فلومازنیل (Roche) تهیه شدند. کلیه داروها در محلول سالین ایزوتونیک (۰/۹ درصد NaCl) حل گشتند. فقط در مورد تیموکینون جهت انحلال بهتر، از تووین ۸۰ نیز استفاده شد (۰/۸ درصد حجمی/حجمی).

کلیه تزریقات به صورت داخل صفاقی بوده و حجم تزریق حداکثر برابر با ۱۰g /۰/۱ ml وزن موش بوده است. در صورت تزریق بیش از یک دارو به صورت داخل صفاقی، محل‌های جداگانه‌ای در سطح شکمی حیوان در نظر گرفته می‌شد.

فعالیت ضد تشنجی

آزمون تشنجی پنتیلن تترازول

جهت این منظور ۱۲ گروه (حاوی ۷ سر موش) حیوان انتخاب شدند:

- پنج گروه تیموکینون با دوزهای متفاوت و در زمانهای مختلف دریافت نمودند: تیموکینون با

www.SID.ir

Archive of SID

دوزهای ۱۰، ۲۰ و ٤٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیم ساعت قبل و با دوزهای ۲۰، ٤٠ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یک ساعت قبل از تجویز پنتیلن تترازول (۹۰ mg/kg) به موشها تزریق شد.

- پنج گروه جهت کنترل مثبت پنج دوز دیازپام (۰/۱ ، ۰/۵ ، ۱ ، ۱/۵ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت نمودند.

- دو گروه به عنوان گروه نرمال سالین و کنترل تویین ۸۰ انتخاب شد.

به منظور بررسی فعالیت تیموکینون بر گیرنده‌های بنزودیازپینی ٦ گروه در نظر گرفته شد:

- دو گروه جهت تیموکینون و تیموکینون همراه با فلومازنیل انتخاب شدند: به یک گروه از موش‌ها، پنج دقیقه قبل از تجویز تیموکینون (٤٠ mg/kg)، فلومازنیل با دوز ۱۰ mg/kg تزریق شد (٦٥ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول). یک گروه تیموکینون (٤٠ mg/kg) به تنهایی دریافت نمود.

- دو گروه جهت دیازپام و دیازپام همراه با فلومازنیل انتخاب شدند: به یک گروه از موش‌ها، پنج دقیقه قبل از تجویز دیازپام (۱ mg/kg)، فلومازنیل با دوز ۱۰ mg/kg تزریق شد (۳٥ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول). یک گروه تیموکینون (٤٠ mg/Kg) به تنهایی دریافت نمود.

- دو گروه به عنوان گروه نرمال‌سالین و کنترل تویین ۸۰ انتخاب شدند.

پس از تزریق پنتیلن تترازول، زمان شروع تشنج کلونیک، مدت زمان تشنج کلونیک، درصد محافظت از تشنج و درصد محافظت از مرگ و میر گزارش شد.

آزمون تشنجی الکتروشوک

جهت این منظور ۱۰ گروه (حاوی ۷ سر موش) حیوان انتخاب شدند:

- ٥ گروه تیموکینون دریافت نمودند: ابتدا تیموکینون با دوزهای ۱۰، ۲۰ و٤٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیم ساعت قبل و با دوزهای میلی‌گرم بر کیلوگرم ٤٠ و ۸۰ یک ساعت قبل از شروع آزمون به موش‌ها تزریق شد.

- به ۳ گروه دیازپام تزریق شد: دیازپام با دوزهای میلی‌گرم بر کیلوگرم ۳ و ۰/٥ ، ۰/۲٥ نیم ساعت قبل از شروع آزمون به موش‌های گروه کنترل تجویز شد.

- دو گروه به عنوان گروه نرمال سالین و کنترل تویین ۸۰ انتخاب شدند.

تحریکی الکتریکی با جریان متناوب ٥۰ هرتز و شدت ۱٥۰ میلی آمپر به مدت ۰/۲ ثانیه از طریق الکترودهایی که به گوش حیوان وصل شده بود، ایجاد شد. قبل از اتصال الکترودها، گوش‌های حیوان با محلول نرمال سالین خیس گردید. در این آزمون، مدت زمان تشنج تونیک (کشش اندام‌های عقبی حیوان)، درصد محافظت از تشنج و درصد محافظت از مرگ و میر گزارش شد.

محاسبه ED_{50}

به منظور محاسبه دوزی از دارو که در ٥۰ درصد حیوانات مورد مطالعه، اثرات ضد تشنجی داشته است (ED50) از برنامه کامپیوتری PCS و براساس روش Wilcoxon و Litchfield استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار برای هر گروه آزمایش گزارش شد. سپس به منظور بررسی وجود یا عدم وجود اختلاف بین میانگین بیش از دو گروه، از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) و به دنبال آن، آزمون Tukey-Kramer استفاده گردید. نتایجی که دارای ارزش P کوچکتر از ۰/۰٥ بود، به عنوان نتایج معنی‌دار در نظر گرفته شد.

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج

در آزمون پنتیلن تترازول، تزریق داخل صفاقی دوز ٤٠ mg/kg تیموکینون نیم ساعت قبل و دوزهای میلی‌گرم بر کیلوگرم ٤٠ و ٨٠ تیموکینون یک ساعت قبل از تزریق پنتیلن تترازول توانست زمان شروع تشنج کلونیک را طولانی کند. همچنین تزریق داخل صفاقی دوزهای ٤٠ و ٨٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیموکینون یک ساعت قبل از تزریق پنتیلن تترازول موجب کاهش مدت تشنج کلونیک گردید (جدول شماره ١).

فعالیت ضد تشنجی تیموکینون در این آزمون به صورت وابسته به دوز بوده است. از طرفی چون دوزهای ٤٠ و ٨٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیموکینون به یک اندازه فعالیت ضد تشنجی از خود نشان داده‌اند، دوز ٤٠ mg/kg را می‌توان به عنوان حداکثر فعالیت ضدتشنجی تیموکینون در نظر گرفت. در آزمون پنتیلن تترازول، تزریق داخل صفاقی فلومازنیل (١٠ mg/kg)، پنج دقیقه قبل از تجویز تیموکینون (٤٠ mg/kg) توانست اثر تیموکینون را در طولانی کردن زمان شروع تشنج آنتاگونیزه نماید، به طوری که هیچ اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه تیموکینون (٤٠ mg/kg، یک ساعت قبل از تزریق پنتیلن تترازول) + فلومازنیل (١٠ mg/kg، پنج دقیقه قبل از تزریق تیموکینون) وجود نداشته است. این درحالی است که فلومازنیل قادر به مهار اثر تیموکینون در کاهش مدت زمان تشنج کلونیک نبوده است به طوری که هیچ اختلاف معنی‌داری بین گروه دریافت‌کننده تیموکینون (٤٠ mg/kg، یک ساعت قبل از تزریق پنتیلن تترازول) و گروه تیموکینون (٤٠ mg/kg، یک ساعت قبل از تزریق پنتیلن تترازول) + فلومازنیل (١٠ mg/kg، پنج دقیقه قبل از تزریق تیموکینون) وجود نداشته است (جدول شماره ٢).

در این آزمون، دیازپام توانست به صورت

جدول شماره ١- اثر تیموکینون بر زمان شروع تشنج، مدت زمان تشنج، محافظت در برابر مرگ و میر و محافظت در برابر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در موش

درمان (دوز mg/kg)	زمان شروع تشنج (ثانیه)	مدت زمان تشنج (ثانیه)	درصد محافظت در برابر تشنج	درصد محافظت در برابر مرگ و میر
نرمال سالین (٠/١ml/١٠g)	٥٤/٥ ± ٢/٦٠	١٠/١ ± ٠/٧٠	٠	٠
کنترل (٠/١ml/١٠g)	٤٤/٤ ± ٢/١٤	١٢/٢ ± ٠/٦٠	٠	٠
دیازپام (٠/١)	٤٥/٦ ± ٢/٦٠	* ٩/٧ ± ٠/٤٠	٠	٠
دیازپام (٠/٥)	*** ١٢١/٧ ± ٤/٩٠	*** ٧/٩ ± ٠/٥٠	٠	١٠٠/٠
دیازپام (١)	*** ١٠/٥٠ ± ٤١٥/٦	*** ٥/١ ± ٠/٤٠	٤٢/٨	١٠٠/٠
دیازپام (١/٥)	*** ١/٤٠ ± ٥٨٧/١	***.	٨٥/٧	١٠٠/٠
دیازپام (٣)	*** ٠/٠٠ ± ٦٠٠/٠	***.	١٠٠/٠	١٠٠/٠
تیموکینون (١٠)	٧٠/٦ ± ٦/٤٠	١٤/١ ± ١/٥٠	٠	٠
تیموکینون (٢٠)	٧٠/٦ ± ٤/٩٠	١١/٥ ± ٠/٩٠	٠	٠
تیموکینون (٤٠)	*** ١٢٨/٥±١٧/٩٠	٩/٩ ± ٠/٧٠	٠	٤٢/٨
تیموکینون[١] (٢٠)	٦٠/٦ ± ٢/٨٠	١٠/١ ± ٠/٦٠	٠	٢٥/٠
تیموکینون[١] (٤٠)	*٢٦٥/٧ ± ٥٣/٢٠	*** ٦/٤ ± ٠/٥٠	١٤/٣	٧١/٤

www.SID.ir

Archive of SID

تیموکینون[1] (۸۰)	۶۹/۱۰ ± ۳۴۱/۱**	۰/۶۰ ± ۶/۵ ***	۱۴/۳	۱۰۰/۰

داروها و کنترل ۳۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول تجویز شدند.

کنترل: نرمال سالین + Tween 80 (۰/۸ درصد حجمی/حجمی)

[1] زمان تجویز تیموکینون، ۶۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول بوده است.

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار برای ۷ حیوان گزارش شده است.

۰/۰۵ > P *، ۰/۰۱ > P **، ۰/۰۰۱ > P ***، آزمون Tukey-Kramer

جدول شماره ۲- اثر فلومازنیل بر فعالیت ضد تشنجی تیموکینون و دیازپام در آزمون پنتیلن تترازول در موش

درمان (دوز mg/kg)	زمان شروع تشنج (ثانیه)	مدت زمان تشنج (ثانیه)	درصد محافظت در برابر مرگ و میر
نرمال سالین (۰/۱ ml/۱۰g)	۵۴/۵ ± ۲/۶۰	۱۰/۱ ± ۰/۷۰	۰
کنترل (۰/۱ ml/۱۰g)	۴۴/۴ ± ۲/۷۰	۱۲/۲ ± ۰/۶۰	۰
دیازپام (۱)	۵۵/۱۰ ± ۴۰۶/۳ ***	۷/۸ ± ۰/۳۰ ***	۱۰۰/۰
دیازپام (۱) + فلومازنیل (۱۰)	۴/۹۰ ± ۱۲۳/۱	۱۲/۲ ± ۰/۹۰	۷۱/۴
تیموکینون (۴۰)	۵۳/۲۰ ± ۲۶۵/۷ ***	۶/۴ ± ۰/۵۰ ***	۷۱/۴
تیموکینون (۴۰) + فلومازنیل (۱۰)	۷/۴۰ ± ۱۰۶/۳	۸/۲ ± ۰/۸۰ ***	۵۷/۱

کنترل: نرمال سالین + Tween 80 (۰/۸ درصد حجمی/حجمی)

زمان تزریق کنترل و دیازپام، ۳۰ دقیقه و زمان تزریق تیموکینون، ۶۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول بوده و فلومازنیل پنج دقیقه قبل از تیموکینون و دیازپام تزریق شده است.

P<۰/۰۰۱ *** ، آزمون Tukey-Kramer

وابسته به دوز، زمان شروع تشنج کلونیک را طولانی و مدت زمان تشنج را کوتاه کند (جدول شماره ۱). همچنین تزریق فلومازنیل (۱۰ mg/kg) پنج دقیقه قبل از تزریق دیازپام (۱ mg/kg) به خوبی توانست اثرات ضدتشنجی دیازپام را آنتاگونیزه کند (جدول شماره ۲). در آزمون پنتیلن تترازول، دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیموکینون توانست به ترتیب به میزان ۷۱/۴ و ۱۰۰ درصد در برابر مرگ و میر محافظت به عمل آورد. درصد محافظت از تشنج کلونیک با دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیموکینون در این آزمون ۱۴/۳ درصد بوده است (جدول شماره ۱). در آزمون الکتروشوک، هیچ یک از دوزهای تیموکینون نتوانست فعالیت ضد تشنجی از خود نشان دهد. با این حال، تمامی دوزهای تیموکینون (۱۰-۸۰ mg/kg) به میزان ۱۰۰ درصد در برابر مرگ و میر محافظت به عمل آورده است. این در حالی است که درصد محافظت در برابر مرگ و میر در گروه کنترل، صفر بوده است (جدول شماره ۳). در این آزمون، دیازپام توانست به صورت وابسته به دوز فعالیت ضدتشنجی از خود نشان دهد. همچنین تمامی دوزهای دیازپام در برابر مرگ و میر به میزان ۱۰۰ درصد محافظت به عمل آورده است (جدول شماره ۳). طبق نتایج به دست آمده، ED_{50} دیازپام در آزمون پنتیلن تترازول برابر ۱/۱۳ mg/kg می‌باشد. محدوده اطمینان دیازپام در این آزمون ۰/۴۴ و ۰/۸۹ : CL ۹۵٪ به دست آمد. در مورد تیموکینون، از آنجا که با دوزهای مختلف دارو فقط دو سطح پاسخ ضدتشنجی به صورت محافظت در برابر تشنج مشاهده شد، تعیین ED_{50} برای تیموکینون امکان پذیر نبود.

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، تیموکینون در مدل تشنجی پنتیلن تترازول، اثر ضد تشنجی دارد. به طور کلی داروهایی که به صورت بالینی در صرع کوچک مؤثرند، عموماً در آزمون پنتیلن تترازول موثر می‌باشند [۲۰]. از این جهت احتمالاً تیموکینون نیز بر روی صرع کوچک مؤثر می‌باشد. از طرفی چون تیموکینون نتوانست در آزمون الکتروشوک فعالیت ضدتشنجی از خود نشان دهد بنابراین بر روی تشنج‌های عمومی و پیچیده نسبی مؤثر نمی‌باشد، زیرا داروهایی که در آزمون الکتروشوک فعالیت

جدول شماره ۳- اثر تیموکینون بر مدت زمان تشنج تونیک، محافظت در برابر مرگ و میر و محافظت در برابر تشنج ناشی از الکتروشوک در موش

درمان (دوز mg/kg)	مدت زمان تشنج تونیک (ثانیه)	درصد محافظت در برابر تشنج	درصد محافظت در برابر مرگ و میر
نرمال سالین (۰/۱ml/۱۰g)	۱۴/۱ ± ۰/۲۰	۰	۰
کنترل (۰/۱ml/۱۰g)	۱۳/۱ ± ۰/۸۰	۰	۴۲/۸
دیازپام (۰/۲۵)	۱۱/۹ ± ۰/۵۰	۰	۱۰۰/۰
دیازپام (۰/۵)	۸/۶ ± ۰/۲۰ ***	۰	۱۰۰/۰
دیازپام (۳)	۷/۱ ± ۰/۹۰ ***	۱۴/۳	۱۰۰/۰
تیموکینون (۱۰)	۱۴/۷ ± ۰/۷۰	۰	۱۰۰/۰
تیموکینون (۲۰)	۱۳/۸ ± ۱/۱۰	۱۴/۳	۱۰۰/۰
تیموکینون (۴۰)	۱۴/۱ ± ۰/۹۰	۰	۱۰۰/۰
تیموکینون[۱] (۴۰)	۱۳/۱ ± ۰/۶۰	۰	۱۰۰/۰
تیموکینون[۱] (۸۰)	۱۴/۲ ± ۰/۴۰	۰	۱۰۰/۰

داروها و کنترل ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمون الکتروشوک تجویز شدند.

کنترل: نرمال سالین + Tween 80 (۰/۸ درصد حجمی/حجمی)

[۱] زمان تزریق تیموکینون، ۶۰ دقیقه قبل از شروع آزمون الکتروشوک بوده است.

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار برای ۷ حیوان گزارش شده است.

***، P< ۰/۰۰۱ آزمون Tukey-Kramer

ضدتشنجی از خود نشان دهند قادر خواهند بود به صورت بالینی بر تشنج‌های عمومی و پیچیده نسبی مؤثر باشند [۲۰].

همانطور که در جدول شماره ۱ آمده است، تزریق داخل صفاقی تیموکینون با دوز ۴۰ mg/kg نیم ساعت قبل از تزریق پنتیلن تترازول، به میزان ۸۴/۱ ثانیه زمان شروع تشنج کلونیک را به تاخیر انداخته و به اندازه ۲/۳ ثانیه مدت زمان تشنج را کوتاه کرده است. این در حالی است که تجویز داخل صفاقی تیموکینون با همان دوز (۴۰ mg/kg) به فاصله یک ساعت قبل از تزریق پنتیلن تترازول، زمان شروع تشنج کلونیک را به میزان ۲۲۱/۳ ثانیه به تاخیر انداخته و مدت زمان تشنج را به اندازه ۵/۸ ثانیه کاهش داده است. بر این اساس به نظر می‌رسد بهترین زمان شروع فعالیت ضدتشنجی تیموکینون، ۶۰ دقیقه پس از تجویز دارو باشد که احتمالاً ناشی

www.SID.ir

Archive of SID

از جذب آهسته از ناحیه صفاق به درون گردش خون و عبور تدریجی تیموکینون از سد خونی ـ مغزی می‌باشد.

همانطور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود تجویز فلومازنیل (به عنوان آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های بنزودیازپینی [۹]) نتوانست اثر تیموکینون را در کاهش مدت زمان تشنج کلونیک مهار کند. این در حالی است که اثرات ضد تشنجی دیازپام (به عنوان آگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی) در کوتاه کردن مدت زمان تشنج کلونیک و به تأخیر انداختن زمان شروع تشنج، به‌طور کامل توسط فلومازنیل آنتاگونیزه شده است. از طرفی، فلومازنیل توانسته است اثر تیموکینون را در به تاخیر انداختن زمان شروع تشنج، آنتاگونیزه نماید. بنابراین به نظر می‌رسد لااقل بخشی از مکانیسم فعالیت ضد تشنجی تیموکینون از طریق تحریک گیرنده‌های بنزودیازپینی در سیستم اعصاب مرکزی باشد.

مطالعات انجام شده بر روی سیاهدانه نشان داده است که عصاره یا اسانس دانه‌های این گیاه، دارای اثرات شل‌کنندگی بر روی برخی عضلات صاف می‌باشد [۸- ٤، ۱۲، ۱۳، ۱٦، ۲۱]. پیشنهاد شده است که احتمالاً بخشی از این اثرات، از طریق مهار کانال‌های کلسیمی اعمال می‌شوند [٦، ۱٦]. از آنجا که تیموکینون بیشترین ماده مؤثر موجود در دانه‌های سیاهدانه بوده و بسیاری از اثرات فارماکولوژیکی سیاهدانه مربوط به این آلکالوییدمی‌باشد [۱٤، ۱۵]، احتمالاً تیموکینون واجد اثرات مهاری بر کانال‌های کلسیمی است.

به طور کلی، کانال‌های کلسیمی نقش مهمی در نقل و انتقال طبیعی پیام‌های عصبی در سیستم اعصاب مرکزی بر عهده دارند [۱۰، ۱۱] و شامل انواع مختلف کانال‌های کلسیمی فعال شونده با ولتاژ بالا (High voltage activated Ca channels) نظیر کانال‌های کلسیمی نوع L، N و P و کانال‌های کلسیمی فعال شونده با ولتاژ پایین (Low voltage activated Ca channels) نظیر کانال‌های کلسیمی نوع T می‌باشند. در این بین، کانال‌های کلسیمی نوع T نقش مهمی در ایجاد ریتم‌های خودبه‌خودی و تخلیه الکتریکی ناگهانی در بسیاری از مناطق مغز از جمله مخچه، تالاموس و زیتون تحتانی بر عهده دارد [۱۸]. بر این اساس احتمال می‌رود که تیموکینون با ورود به سیستم اعصاب مرکزی و مهار کانال‌های کلسیمی موجود در پایانه‌های عصبی، از ورود کلسیم به داخل نرون‌ها جلوگیری کرده و به نوعی نقش حفاظتی بر سلول‌های عصبی اعمال می‌کند. به این ترتیب تیموکینون احتمالاً با افزایش آستانه تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی، نقل و انتقال طبیعی پیام‌های عصبی را کند کرده و از آزاد شدن خودبه خودی یا ناشی از تحریکات شیمیایی و عصبی نوروترانسمیترها جلوگیری به عمل می‌آورد. بنابراین پیشنهاد می‌شود حداقل بخشی از اثرات ضدتشنجی تیموکینون از طریق مهار کانال‌های کلسیمی موجود در سلول‌های عصبی اعمال می‌شود.

لذا می‌توان چنین فرض کرد که اثرات ضدتشنجی تیموکینون همانند اتوسوکسیماید (داروی انتخابی در درمان صرع کوچک) [۱۷] به واسطه مهار کانال‌های کلسیم صورت می‌گیرد. ضمن اینکه نتایج این مطالعه مبیّن آن است که بخشی از اثرات ضدتشنجی تیموکینون احتمالاً به واسطه تحریک گیرنده‌های بنزودیازپینی اعمال می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تامین بودجه این تحقیق دخیل بوده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

۱. امین غلامرضا. *گیاهان دارویی سنتی ایران*. جلد اول، چاپ اول، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، سال ۱۳۷۰، صفحات ۶۵، ۷۹، ۱۱۸.

۲. زرگری علی. *گیاهان دارویی*، جلد دوم، چاپ چهارم، انتشارات دانشگاه تهران، تهران، سال ۱۳۷۰، صفحه ۵۱۹.

3. Abdel-Fattah Mohammad AF, Hiroshi W, Antinociceptive effects of *Nigeflla sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur. J. Pharmacol*. 2000; 400: 89-97.

4. Aqel M, Shaheen R. Effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J. Ethnopharmacol*. 199; 52: 23-6.

5. Aqel-Mahmoud B. Effects of *Nigella sativa* seeds on intestinal smooth muscle. *Int. J. Pharmacol*. 1993; 31: 55-60.

6. Aqel-Mahmoud B. The calcium antagonistic effect of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Dirasat. Series B Pure Appl. Sci.* 1993; 19: 119-33.

7. Aqel-Mahmoud B. The relaxing effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on vascular smooth muscle. *Dirasat. Series B Pure Appl. Sci.* 1993; 19: 91-100.

8. Boskabadi MH, Shahabi M. Bronchodilatory and anticholinergic effects of *Nigella sativa* on isolated guinea pig tracheal chains. *Ir. J. Med. Sci*. 1997; 22: 127-33.

9. Brogden RN, Goa KL. Flumazenil: a preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use. *Drugs* 1988; 35: 448-67.

10. Choi DW. Calcium and excitotoxic neuronal injury. *Ann. Ny. Acad. Sci.* 1994; 747: 162-71.

11. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci.* 1995; 18: 58-60.

12. El-Tahir KEH, Al-Tahir AY, Ageel AM. Pharmacological studies on sesame and *Nigella sativa* fixed oil: Effects on the sensitivities of the adrenoceptors, baroreceprors, platelets and the uterus of the rat. *Saudi. Pharmac. J.* 1999; 7: 205-215.

13. El-Tahir KEH, Ashour MMS, Al-Harbi MM. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: Elucidation of the mechanism of action. *Gen. Pharmacol.* 1993; 24: 1123-31.

14. Filippo D'Antuono L, Alessandro Moretti, Antonio FS Lovato. seed yield, yield components, oil content and essential oil content and composition of *Nigella sativa* L. and *Nigella damascena* L., *Indust. Crops Prod,* 2002;15: 59-69.

15. Ghosheh OA, Houdi AA, Crooks PA. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the Black seed (*Nigella sativa* L.). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1999; 19: 757-62.

16. Gilani AH, Aziz N, Khurram IM. Bronchodilator, Spasmolytic and calcium antagonist activities of *Nigella sativa* seeds (Kalonji): a traditional herbal product with multiple medicinal uses. *J. Pak. Med. Assoc.* 2001; 51: 115-20.

17. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Giiman A. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill, New York, 1996, pp: 475.

18. Huguenard JR, Low-voltage-activated (T-type) Calcium-channel genes identified. *Trends Neurosci.* 1998: 21: 451-2.

19. Khanna T, Zaidi FA, Dandiya PC. CNS and analgesic studies on *Nigella sativa, Fitoterapia,* 1993; 64: 407-10.

20. Vida JA, Anticonvulsants. In: Foye WO, Lemke TL, Williams DA. *Principles Medicinal*

www.SID.ir

Archive of SID

Chemistry. Williams and Wilkins, London, 1995; pp: 182-198.

21. Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois MA. Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* on the spontaneously hypertensive rat. *Therapie*. 2000; 55: 379-82.

www.SID.ir