نقش گیرنده‌های اوپیوییدی در اثر ضدتشنجی تیموکینون، ماده موثره سیاهدانه (*Nigella sativa*) در موش

*دکتر سیاوش پرورده، ** دکتر حسین حسین‌زاده
*گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
**گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشکده داروسازی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

در مطالعه قبلی نشان دادیم که تیموکینون، ماده موثره موجود در دانه‌های سیاهدانه (*Nigella sativa*)، دارای اثر ضد تشنجی می‌باشد. در این مقاله، مکانیسم اثر ضد تشنجی تیموکینون را مورد بررسی قرار داده‌ایم. از آنجایی که تداخل تیموکینون با بعضی از گیرنده‌های اوپیوئیدی به اثبات رسیده است، از نالوکسان، به عنوان آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های اوپیوئیدی استفاده کرده و نقش این گیرنده‌ها را در اثرات ضد تشنجی تیموکینون مورد مطالعه قرار دادیم. در آزمون پنتیلن تترازول (PTZ)، نالوکسان با دوز ip و ۰/۳ mg/kg توانست تاخیر در شروع تشنج و کوتاه شدن مدت زمان تشنج ناشی از تاثیر تیموکینون (mg/kg ۸۰ و ۴۰) را به طور کامل مهار کند. بر اساس این نتایج، تیموکینون اثر ضد تشنجی خود را به طور عمده با تحریک گیرنده‌های اوپیوییدی در سیستم اعصاب مرکزی اعمال می‌کند.

کلمات کلیدی : تیموکینون، سیاهدانه، اثر ضد تشنجی، گیرنده‌های اوپیوییدی، نالوکسان.

مقدمه

در سالهای اخیر، خصوصیات فیتوشیمیایی و فارماکولوژیکی دانه‌های سیاهدانه (*Nigella sativa*) به طور وسیع مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۸، ۲۰، ۲۱). بر اساس این مطالعات، بسیاری از خواص دانه‌های سیاهدانه به ترکیبات کینونی موجود در آن نسبت داده می‌شود. در این میان، تیموکینون به عنوان فراوانترین این ترکیبات بسیار مورد توجه قرار گرفته (۷، ۱۵) و خواص درمانی متعددی از جمله اثرات ضد دردی و ضد التهابی (۲، ۱۰)، ضد سرطانی (۹، ۲۱) و آنتی اکسیدانتی (۱۰) برای آن شناخته شده است. در این بین، اثرات تیموکینون بر سیستم اعصاب مرکزی (CNS) کمتر مورد توجه قرار گرفته است.

در مطالعه قبلی نشان دادیم (۱) که تیموکینون در مدل تشنجی پنتیلن تترازول (PTZ) دارای اثرات ضد تشنجی می‌باشد به طوری که موجب تاخیر در زمان شروع و کاهش مدت زمان تشنج میوکلونیک در موش می‌شود. همچنین با استفاده از فلومازنیل به عنوان آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های بنزودیازپینی، نقش گیرنده‌های $GABA_A$-BZD را درخصوص اثر ضد تشنجی تیموکینون بررسی کرده و نشان دادیم که مهار این گیرنده‌ها می‌تواند تا اندازه‌ای موجب از بین رفتن اثر ضد تشنجی تیموکینون شود. از آنجا که نقش گیرنده‌های اوپیوئیدی در تشنج مطرح بوده (۸، ۱۲، ۱۳) و از طرفی دخالت این گیرنده‌ها در برخی اثرات تیموکینون به اثبات رسیده است (۲)، در مطالعه حاضر نقش گیرنده‌های اوپیوییدی را در ارتباط با اثرات ضد تشنجی تیموکینون مورد بررسی قرار داده‌ایم.

مواد و روش کار

حیوان: موشهای نر از نژاد BALB/c با محدوده وزنی ۲۵-۲۰ 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: مواد مورد استفاده تیموکینون (Aldrich)، پنتیلن تترازول (Sigma) و نالوکسان (تولیددارو) بود. به جز تیموکینون کلیه مواد در محلول سالین ایزوتونیک حل شدند. جهت انحلال بهتر تیموکینون از توین ۸۰ استفاده شد (۰/۸٪ حجمی/حجمی). کلیه تزریقات به صورت داخل صفاقی بوده و حجم تزریق حداکثر برابر

Archive of SID
www.SID.ir

با ۰/۱ml/۱۰g 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

اثر تیموکینون بر آزمون تشنجی PTZ: موشها به ۸ گروه هفت‌تایی تقسیم شدند. در گروه اول و دوم به ترتیب نرمال سالین و نرمال سالین همراه با توین ۸۰ به عنوان کنترل منفی تجویز شدند. ۳۰ دقیقه پس از آن، PTZ با دوز ۹۰ mg/kg به موشها تزریق شد. در گروههای سوم، چهارم و پنجم، تیموکینون به ترتیب با دوزهای ۱۰ mg/kg، ۲۰ و ۴۰ تجویز شد. ۳۰ دقیقه پس از آن، PTZ با دوز ۹۰ mg/kg به حیوانات تزریق شد. در سه گروه باقیمانده، تیموکینون با دوزهای ۲۰ mg/kg، ۴۰ و ۸۰ به موشها تجویز شد. ۶۰ دقیقه پس از آن، PTZ با همان دوز به حیوانات تزریق شد. موشها به طور جداگانه در قفس‌های پلاستیکی قرار داده می‌شدند و بلافاصله پس از تزریق PTZ، طی یک زمان ۳۰ دقیقه‌ای به دقت تحت نظارت قرار می‌گرفتند. مدت زمان شروع و طول مدت تشنج میوکلونیک در حیوانات اندازه‌گیری می‌شد. همچنین درصد محافظت از تشنج و درصد محافظت از مرگ و میر ثبت می‌شد.

اثر نالوکسان بر فعالیت ضد تشنجی تیموکینون: به منظور بررسی نقش گیرنده‌های اوپیوییدی در فعالیت ضد تشنجی تیموکینون، نالوکسان به عنوان آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های اوپیوییدی مورد استفاده قرار گرفت (۴، ۱۲). برای این منظور، دوزهای ۰/۱ mg/kg و ۰/۳ نالوکسان، ۱۵ دقیقه قبل از تجویز تیموکینون (۴۰ mg/kg و ۸۰) به موشها تزریق شدند. ۶۰ دقیقه پس از تجویز تیموکینون، PTZ با دوز ۹۰ mg/kg به حیوانات تزریق شد. دو گروه دیگر از موشها، به طور جداگانه نالوکسان (۰/۱ mg/kg و ۰/۳) دریافت کردند. ۶۰ دقیقه پس از تجویز نالوکسان، به حیوانات PTZ (با همان دوز) تزریق شد. مدت زمان شروع و طول مدت تشنج میوکلونیک در حیوانات اندازه‌گیری و ثبت شد. به این ترتیب، فعالیت ضد تشنجی تیموکینون در گروههای درمان شده با نالوکسان مورد ارزیابی قرار گرفته و با حیواناتی که فقط با تیموکینون یا کنترل منفی درمان شده بودند، مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل آماری: نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار برای هر گروه آزمایش (n = ۷) 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 شد. نتایجی که دارای ارزش P کوچکتر از ۰/۰۵ بودند، به عنوان نتایج معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

نتایج

اثر تیموکینون بر آزمون تشنجی PTZ

در آزمون تشنجی PTZ، تجویز تیموکینون با دوز ۴۰ mg/kg، ۳۰ دقیقه و با دوزهای ۴۰ mg/kg، ۸۰ و ۶۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ، زمان شروع تشنج میوکلونیک را به تاخیر انداخت. همچنین تجویز تیموکینون با دوزهای ۴۰ mg/kg، ۸۰ و ۶۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ، موجب کاهش مدت زمان تشنج میوکلونیک در موشها شد (جدول ۱). نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که اثر ضد تشنجی تیموکینون در این آزمون، به صورت وابسته به دوز بوده است. درصد محافظت از مرگ و میر توسط تیموکینون با دوزهای ۴۰ و ۸۰ به ترتیب ۷۱/۴ و ۱۰۰ درصد بوده است. درصد محافظت در برابر تشنج با دوزهای مذکور تنها ۱۴ درصد بوده است. درضمن بین گروههای دریافت کننده نرمال سالین تنها و نرمال سالین + توین ۸۰ از نظر زمان شروع تشنج و طول مدت تشنج، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

اثر نالوکسان بر فعالیت ضد تشنجی تیموکینون

همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، درمان حیوانات با نالوکسان (۰/۱ mg/kg) ۱۵ دقیقه قبل از تجویز تیموکینون (۴۰ mg/kg و ۸۰) باعث مهار طولانی شدن زمان شروع تشنج میوکلونیک در آزمون PTZ گردید (به ترتیب P< ۰/۰۱ برای دوز ۴۰ mg/kg و P< ۰/۰۵ برای دوز ۸۰ mg/kg تیموکینون). با افزایش دوز نالوکسان، این اثر مهاری بیشتر شد، به طوری که تجویز نالوکسان با دوز ۰/۳ mg/kg موجب مهار بیشتر در طولانی شدن زمان شروع تشنج شد. در این آزمایش، مدت زمان

Archive of SID

www.SID.ir

شروع تشنج

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱. اثر تیموکینون بر تشنج ناشی از 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 (۰/۱ml/۱۰g)	۵۴/۵ ± ۲/۶	۱۰/۱ ± ۰/۷	۰
کنترل (۰/۱ml/۱۰g)	۴۴/۴ ± ۲/۱	۱۲/۲ ± ۰/۶	۰
تیموکینون (۱۰)	۷۰/۶ ± ۶/۴	۱۴/۱ ± ۱/۵	۰
تیموکینون (۲۰)	۷۰/۶ ± ۴/۹	۱۱/۵ ± ۰/۹	۰
تیموکینون (۴۰)	۱۲۸/۵ ± ۱۷/۹ ***	۹/۹ ± ۰/۷	۴۲/۸
تیموکینون[۱] (۲۰)	۶۰/۶ ± ۲/۸	۱۰/۱ ± ۰/۶	۲۵
تیموکینون[۱] (۴۰)	۲۶۵/۷ ± ۵۳/۲*	۶/۴ ± ۰/۵ ***	۷۱/۴
تیموکینون[۱] (۸۰)	۳۴۱/ ± ۶۹/۱ **	۶/۵ ± ۰/۶ ***	۱۰۰

داروها و کنترلها ۳۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول تجویز شدند؛ کنترل : نرمال سالین + توین ۸۰ (۰/۸٪ حجمی/حجمی)؛ ۱ : زمان تجویز تیموکینون، ۶۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلن تترازول بوده است؛ داده‌ها به صورت SEM ± میانگین برای ۷ حیوان گزارش شده است؛ ۰/۰۵ >P*، ۰/۰۱ >P**، ۰/۰۰۱ >P***، (آزمون Tukey-Kramer).

جدول ۲: اثر نالوکسان بر فعالیت ضد تشنجی تیموکینون در موش.

درمان (دوز mg/kg)	زمان شروع تشنج (ثانیه)	مدت زمان تشنج (ثانیه)	درصد محافظت در برابر مرگ و میر
نرمال سالین (۰/۱ml/۱۰g)	۴۵/۸ ± ۲/۱	۱۴/۵ ± ۱/۱	۰
کنترل (۰/۱ml/۱۰g)	۴۸/۴ ± ۱/۹	۱۴/۸ ± ۰/۹	۰
تیموکینون (۴۰)	۹۲/۵ ± ۵/۷ ***	۷/۶ ± ۱/۱ ***	۵۷/۱۴
نالوکسان (۰/۱) + تیموکینون (۴۰)	۶۹/۴ ± ۳/۸ **	۱۲/۹ ± ۰/۳	۲۸/۶
نالوکسان (۰/۳) + تیموکینون (۴۰)	۵۶/۷ ± ۳/۷	۱۳/۳ ± ۰/۶	۱۴/۲
تیموکینون (۸۰)	۱۹۶/۱ ± ۲۸/۲ ***	۶/۱ ± ۱/۳ ***	۱۰۰
نالوکسان (۰/۱) + تیموکینون (۸۰)	۱۲۲/۶ ± ۲۰/۹*	۱۲/۱ ± ۱/۲	۷۱/۴
نالوکسان (۰/۳) + تیموکینون (۸۰)	۸۷/۲ ± ۳/۹	۱۴/۹ ± ۲/۱	۱۴/۲
نالوکسان (۰/۱)	۴۲/۸ ± ۱/۱	۱۲/۸ ± ۰/۷	۰
نالوکسان (۰/۳)	۳۸/۳ ± ۲/۹	۱۴/۳ ± ۰/۹	۰

نالوکسان ۱۵ دقیقه قبل از تزریق تیموکینون یا کنترل تجویز شد؛ PTZ، ۶۰ دقیقه بعد از تجویز تیموکینون و کنترل تزریق شد؛ کنترل : نرمال سالین + توین ۸۰ (۰/۸٪ حجمی/حجمی)؛ داده‌ها به صورت SEM ± میانگین برای ۷ حیوان گزارش شده است؛ ۰/۰۵ >P*، ۰/۰۱ >P**، ۰/۰۰۱ >P***، (آزمون Tukey-Kramer).

در حیواناتی که با نالوکسان (۰/۳ mg/kg) درمان شده بودند هیچ تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت. همچنین، درمان موشها با نالوکسان (۱۵ دقیقه قبل از تجویز تیموکینون) کاهش طول مدت تشنج را مهار کرد.

در این آزمون، نالوکسان با دوزهای ۰/۱ mg/kg و ۰/۳ طول مدت تشنج را در موشهایی که تیموکینون دریافت کرده بودند، افزایش داد. طول مدت تشنج میوکلونیک در حیوانات درمان شده با نالوکسان هیچ تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل منفی نداشت. در ضمن نالوکسان اثر محافظتی تیموکینون در برابر مرگ و میر موشها را کاهش داد (جدول ۲).

بحث

نتایج به دست آمده از این مطالعه مبین آن است که گیرنده‌های اوپیوییدی در ایجاد اثر ضد تشنجی توسط تیموکینون دخالت دارند. همانگونه که در جدول ۱ مشاهده می شود، در مدل تشنجی PTZ، تیموکینون با دوزهای ۴۰ mg/kg و ۸۰ اثر ضد تشنجی داشته است. این اثر ضد

www.SID.ir

تشنجی تیموکینون، توسط نالوکسان (۰/۳ mg/kg) بـه طـور کامل مهار شده است (جدول ۲).

بر این اساس مشخص می‌شود که گیرنده‌هـای اوپیوییـدی نقش محوری در ایجاد اثر ضد تشـنجی تیموکینـون بـر عهـده دارند. مـدلهای حیـوانی آزمونهـای ضـد تشـنجی، روشـهایی هستند که برای مطالعه مکانیسم عمـل داروهـا مـورد اسـتفاده قرار می‌گیرنـد. مـدارک متعـددی در دسـت اسـت کـه نشـان می‌دهد تجویز PTZ موجب کاهش تون گابارژیـک مـی‌شـود (۱۴). مطالعات نشان داده‌اند که این اثر از طریق مهار جایگـاه بنزودیازپینی گیرنـده‌هـای گابـا صـورت مـی‌گیـرد (۱۷). در مطالعه قبلی نشان دادیم که فلومازنیل به عنـوان آنتاگونیسـت اختصاصی جایگاه بنزودیازپینی گیرنـده‌هـای گابـا (۳، ۵ ، ۶) موجب کـاهش اثـر ضـد تشـنجی تیموکینـون در مـدل PTZ می‌شـود (۱)، هرچنـد فلومازنیـل نتوانسـت اثـر ضـد تشـنجی تیموکینون را به طور کامل مهار کنـد. لـذا جسـتجوی بیشـتر برای یافتن مکانیسم عمل تیموکینون در ایجاد اثر ضد تشنجی لازم می‌نمود. یکی از اثرات اختصاصی تیموکینون که در سایر مطالعـات بـه اثبـات رسـیده اسـت، اثـر آگونیسـتی آن بـر گیرنده‌هـای اوپیوییـدی مـی‌باشـد. در مطالعـه‌ای کـه توسـط Abdel-Fattah و همکارانش (۲) صورت گرفت مشخص شد که تیموکینون واجد اثرات ضد دردی می‌باشد و این اثـرات را از طریق فعال کردن گیرنده‌های اوپیوییدی اعمال می‌کند. آنها نشان دادند که تجویز نالوکسان، اثرات ضد دردی تیموکینـون را در فاز اول آزمون فرمالین به شدت مهار می‌کنـد. لـذا اثـر آگونیستی تیموکینون بر گیرنده‌های اوپیوییدی، در ایجـاد اثـر ضـد دردی دخالـت مسـتقیم دارد. از سـوی دیگـر، نقـش گیرنده‌های اوپیوییدی در تشنج مطـرح بـوده بـه طـوری کـه گزارشات متعددی درخصوص اثرات ضد تشنجی مـورفین بـا دوزهای کم وجود دارد (۸، ۱۲ ،۱۳).

این اثر مورفین که به واسطه گیرنده‌های اوپیوییدی اعمال می‌شود به راحتی توسط نالوکسـان قابـل برگشـت مـی‌باشـد (۱۲). علاوه بر این، مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که ایـن عملکرد ضد تشنجی مورفین با واسطه گیرنده‌های اوپیوییدی ارتباط نزدیکی با سیسـتم گابارژیـک دارد، بـه طـوری کـه مورفین موجب افزایش تون گابارژیک در CNS مـی‌شـود (۱۱، ۶ ، ۱۹).

اگرچه مکانیسم دقیق اثـر ضـد تشـنجی آگونیسـت‌هـای گیرنده‌هـای اوپیوییـدی در ارتبـاط بـا سیسـتم گابارژیـک شناخته نشـده اسـت، احتمـال آن مـی‌رود کـه گیرنـده‌هـای اوپیوییدی پس‌سیناپسی که در ارتباط با عملکـرد کانالهـای کلسیمی می‌باشند (به خصوص گیرنده‌های اوپیوئیـدی κ) از طریق کاهش ورود کلسیم به داخـل نـورون پـس سیناپسـی، موجب کاهش تحریک‌پذیری ناشی از مهار گیرنده‌های گابـا پس سیناپسی توسط PTZ می‌شوند.

بر این اساس پیشنهاد می‌شود که تیموکینون قادر است بـا تاثیر بر گیرنده‌های اوپیوییدی و تحریک آنهـا (بـه خصـوص گیرنده κ) موجب کاهش ورود کلسیم بـه داخـل نـورون پـس سیناپسی شده و فعالیت بیش از حد سیستم گابا را کـه در اثـر عملکرد PTZ به وجود آمده است، مهار کند. این موضوع، بـا نتایج به دست آمده از تاثیر فلومازنیل و نالوکسان بـر فعالیـت ضد تشنجی تیموکینون در مدل PTZ به طور کامل مطابقـت دارد. در مجموع، مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تیموکینون اثر ضد تشنجی خود را به طور عمده بـا افـزایش فعالیـت سیسـتم گابارژیک از طریق گیرنده‌هـای اوپیوئیـدی در CNS اعمـال می‌کند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بر اساس طـرح پژوهشـی تاییـد شـده توسـط شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجـام پذیرفتـه است. بدینوسیله از آن معاونت صمیمانه تشکر می نماییم.

منابع

۱. پرورده سیاوش، فاتحی حسن آباد محمد، حسین‌زاده حسین، بررسی اثر ضد تشنجی تیموکینـون، مـاده مـوثره سـیاهدانه در موش، فصلنامه گیاهان دارویی، سال دوم، شماره پـنجم، ۱۳۸۱، ۵۰-۴۳.

Archive of SID
www.SID.ir

2. Abdel-Fattah A.F.M., Matsumoto K., Watanabe H., 2000, Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice, Eur. J. Pharmacol., 400: 89-97.
3. Brogden R.N., Goa K.L., 1988, Flumazenil: a preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use, Drugs, 35: 448-497.
4. Cowan A., Geller E.B., Adler M.W., 1979, Classification of opioids on the basis of change in seizure threshold in rats, Science, 206: 465-467.
5. File S.E., Lister R.G., Nutt D.J., 1982, The anxiogenic actions of benzodiazepine antagonists, Neuropharmacology, 21: 1033-1037.
6. File S.E., Pellow S., 1986, Intrinsic actions of the benzodiazepine receptor antagonist R 15-1788, Psychopharmacol., 88: 1-11.
7. Filippo D'Antuono L., Moretti A., Lovato A.F.S., 2002, Seed yield, yield components, oil content and essential oil content and composition of *Nigella sativa* L. and *Nigella damascena* L., Indust. Crops Prod., 15: 59-69.
8. Frenk H., 1983, Pro-and anticonvulsant actions of morphine and the endogenous opioids : involvement and interactions of multiple opiate and non-opiate systems, Brain Res. Rev., 6: 197-210.
9. Hassan M., El-Dakhakhny M., 1992, Effect of some *Nigella sativa* constituents on chemical carcinogenesis in hamster cheek pouch, J. Egypt Soci. Pharmacol. Exp. Ther., 11: 675-677.
10. Houghton P.I., Zarka R., De las Heras B., Hoult R.S., 1995, Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation, Planta Med., 61: 33-36.
11. Kuriyama K., Yoneda Y., 1978, Morphine induced alteration of γ-aminobutric acid and taurine contents and L-glutamate decarboxylase activity in rat spinal cord and thalamus: possible correlates with analgesic action of morphine, Brain Res., 148: 163-179.
12. Lauretti G.R., Ahmad I., Pleuvry B.J., 1994, The activity of opioid analgesics in seizure models utilizing N-methyl-D-aspartic acid, kainic acid, bicuculline and pentylenetetrazole, Neuropharmacology., 33: 155-160.
13. Longo V.G., Massoti M., Sagratella S., 1983, Convulsant drugs and changes in the electrical activity of the brain. An investigation of the effects of opioids on chemoconvulsions, Prog. Clin. Biol. Res., 124: 121-128.
14. Macdonald R.L., Barker J.L., 1977, Pentylenetetrazole and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons, Nature., 267: 720-722.
15. Mahfouz M., Abdel-Meguid R., El-Dakhakimy M., 1960, Effectiveness of Nigella in asthma, Alexandria Medical Journal., 6: 543-547.
16. Moroni F., Cheney D.L., Peralta E., Costa E., 1978, Opiate receptors agonists as modulators of γ-aminobutric acid turnover in the nucleus caudatus, globus pallidus and substantia nigra of the rat, J. Pharmacol. Exp. Ther., 207: 870-877.
17. Rehavi M., Skolnick P., Paul S.M., 1982, Effects of tetrazole derivatives on [^{3}H]-diazepam binding. I vitro : correction with convulsant potency, Eur. J. Pharmacol., 78: 353-356.
18. Riaz M., Syed M., Chaudhary F.M., 1996, Chemistry of the medicinal plants of the genus igella, Hamdard Medicus., 39: 40-45.
19. Sagratella S., Massotti M., 1982, Convulsant and anticonvulsant effects of opioids : relationship to GABA-mediated transmission, Neuropharmacology., 21 : 991-1000.
20. Siddiqui A.A., Sharma P.K.R., 1996, Clinical importance of *Nigella sativa* L. a review, Hamdard Medicus., 39: 38-42.
21. Worthen D.R., Ghosheh O.A., Crooks P.A., 1998, The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L., Anticancer Res., 18: 1527-1532.

Archive of SID

www.SID.ir