بررسی اثرات ضد تشنجی آیورمکتین بر تشنج القاء شده ناشی از پنتیلن تترازول و ماگزیمال الکتروشوک در موش سوری: نقش سیستم گابائرژیک و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP

محمدامین معنوی*[۱،۲]، راضیه محمد جعفری[۲]، حامد شفارودی[۳]، شهرام اجتماعی مهر[۳]، محمد شریف زاده[۲]، احمدرضا دهپور[۳]

۱- مرکز تحقیقات پزشکی تجربی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

محمدامین معنوی: mohammad.amin.manavi@gmail.com

چکیده

هدف: آیورمکتین (IVM) یک داروی ضد انگلی است که عملکرد خود را عمدتاً از طریق کانال‌های کلرید دردار گلوتامات و گیرنده‌های گاباآ ($GABA_A$) اعمال می‌کند. شواهد کمی وجود دارد که IVM ممکن است فعالیت ضد تشنجی داشته باشد. با این وجود، مکانیسم‌های دارویی احتمالی دخیل در این پدیده نشان داده نشده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، مدل‌های تشنج کلونیک و تونیک-کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) و ماگزیمال الکتروشوک (MES) در موش‌های سوری برای بررسی این‌که آیا آیورمکتین می‌تواند آستانه تشنج و حساسیت ناشی از تشنج را تغییر دهد، مورد استفاده قرار گرفت. ما هم‌چنین نقش احتمالی سیستم گابائرژیک، کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP (K_{ATP})، سیستم اپیوئیدی و مسیرهای اکسید نیتریک را در فعالیت ضد تشنجی آیورمکتین در تشنج‌های کلونیک ارزیابی می‌کنیم.

یافته‌ها: داده‌های ما نشان داد که آیورمکتین در دوزهای ۰/۵، ۱، ۵، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل‌صفاقی، بر خلاف دوزهای پایین‌تر (۰/۰۵ و ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) توانست آستانه تشنج‌های کلونیک را افزایش دهد. تجویز دوز غیرمؤثر گلی‌بنکلامید (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی) به‌عنوان مهار کننده کانال پتاسیمی حساس به ATP و آنتاگونیست گیرنده بنزودیازپین (فلومازنیل ۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی) از اثر ضد تشنجی آیورمکتین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی) جلوگیری کرد. در ادامه، دوز غیرمؤثر آگونیست گیرنده بنزودیازپین (دیازپام ۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی) یا بازکننده کانال K_{ATP} (کروماکالیم ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی) موجب افزایش معنی‌دار اثرات ضد تشنجی دوز غیرموثر آیورمکتین (۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی) شد. آیورمکتین در دوزهای ۱ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل‌صفاقی زمان وقوع اولین تشنج کلونیک و تعداد تشنج‌های کلونیک ناشی از PTZ (۸۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی) و هم‌چنین وقوع و مرگ و میر متعاقب تشنج تونیک-کلونیک را در مدل ماگزیمال الکتروشوک به‌شکل معنی‌داری کاهش داد.

نتیجه‌گیری: آیورمکتین می‌تواند از طریق مسیر گابائرژیک، سیستم اپیوئیدرژیک و هم‌چنین مسیر نیتریک اکسید و کانال‌های K_{ATP}، فعالیت ضد تشنجی بر تشنج‌های کلونیک ناشی از PTZ و مدل‌های تشنج تونیک-کلونیک ناشی از MES در موش‌های سوری داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: آیورمکتین، تشنج، کانال K_{ATP}، گابا، پنتیلن تترازول، الکتروشوک

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-12]

Anticonvulsant effects of ivermectin on pentylenetetrazol and maximal electroshock-induced seizures in mice: the role of GABAergic system and K_{ATP} channels

Mohammad Amin Manavi[1,2*] (Pharm.D), Razieh Mohammad Jafari[1] (Ph.D), Hamed Shafaroodi[3] (Ph.D), Shahram Ejtemaei-Mehr[3] (Ph.D), Mohammad Sharifzadeh[2] (Ph.D), Ahmad Reza Dehpour[1,3*] (Ph.D)

1- Experimental Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mohammad Amin Manavi: mohammad.amin.manavi@gmail.com

Introduction: Ivermectin (IVM) is an anti-parasitic medicine that exerts its function through glutamate-gated chloride channels and $GABA_A$ receptors predominantly. There is a little evidence that IVM might have anti-seizure activity. Nevertheless, the possible pharmacological mechanisms involved in this phenomenon have not been illustrated.

Methods and Materials: In this study, pentylenetetrazol (PTZ) and maximal electroshock (MES)-induced clonic and tonic-clonic seizure models in mice utilized to inquire whether ivermectin could alter seizure threshold and change susceptibility due to seizure. We also evaluate the possible role of the GABAergic system, ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels, opioid system and nitric oxide pathways in the anticonvulsant activity of ivermectin on the clonic seizures.

Results: Our data showed that ivermectin (0.5, 1, 5 and 10 mg/kg, i.p.) Unlike lower doses (0.05 and 0.2 mg/kg) increased the threshold of clonic seizures. Furthermore, the ineffective dose of glibenclamide (1 mg/kg, i.p.) as K_{ATP} channel blocker and benzodiazepine receptor antagonist (flumazenil 0.25 mg/kg, i.p.) were able to prevent the anti-seizure action of ivermectin (5 mg/kg, i.p.). Supplementary, an ineffective dose of either benzodiazepine receptor agonist (diazepam 0.02 mg/kg, i.p.) or K_{ATP} channel opener (cromakalim 10 µg/kg, i.p.) were able to enhance anticonvulsant effects of an ineffective dose of ivermectin (0.2 mg/kg, i.p.), considerably. Finally, we figure out that the ivermectin (1 and 5 mg/kg, i.p.) could exert anticonvulsant effects on latency and frequency of clonic seizures-induced by PTZ (85 mg/kg, i.p.) as well as incidence and subsequent death of MES-induced tonic-clonic seizures.

Conclusion: In summary, our provided information was ascertained anticonvulsant activity of ivermectin on PTZ-induced clonic seizures and MES-induced tonic-clonic seizures models in mice that might be, at least some part of it, mediated by the GABAergic system, Opioidergic system as well as nitric oxide pathway and K_{ATP} channels.

Keywords: Ivermectin, Seizure, KATP channel, GABA, Pentylenetetrazol, Electroshock

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-12]