

بررسی اثر مینوسایکلین بر شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ آمیگدال در موش صحرایی

سید مهدی بهشتی نصر^۱، محمد محمدزاده^۲، علی مقیمی^۳

^۱ مربی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
^۲ استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
^۳ دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

نشانی نویسنده مسؤول: دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دکتر محمد محمدزاده
E-mail: mohamad1353@gmail.com

وصول: ۹۰/۶/۱۲، اصلاح: ۹۰/۸/۵، پذیرش: ۹۰/۱۰/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: مینوسایکلین علاوه بر این که یک داروی ضد التهاب و آنتی‌بیوتیک است، دارای اثرات محافظتی سلول‌های عصبی نیز می‌باشد. با توجه به ارتباط تشنج با مرگ و میر سلولی و التهاب، هدف از این تحقیق بررسی اثر مینوسایکلین بر تشنج‌های ناشی از کیندلینگ در موش صحرایی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳ گروه موش صحرایی (۱۸ سر) پس از جراحی استرئوتاکسیک و یک هفته دوره بهبودی، تحریکات کیندلینگ (۲ بار در روز) را دریافت می‌کردند. هر یک از گروه‌های مذکور پس از کیندل شدن، مینوسایکلین با دوزهای ۱۲/۵ (n=۷)، ۲۵ (n=۵) و ۵۰ (n=۶) میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم حیوان دریافت کردند. مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (Afterdischarge Duration; ADD)، مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (Stage 4 Latency; S4L)، مدت زمان مرحله پنج تشنج (Stage 5 Duration; S5D) و مدت زمان تشنج (Seizure Duration; SD) روز تزریق مینوسایکلین با روز قبل (که سالیन دریافت کرده بودند) مقایسه شد.

یافته‌ها: در موش‌های کیندلی که دوزهای ۵۰ و ۲۵ mg/kg را دریافت کرده بودند، ADD نسبت به تزریق سالین کاهش معنادار داشت. S5D نیز در هر سه دوز دارو به‌طور معنادار کاهش یافت. از بین سه دوز مذکور، مینوسایکلین فقط با دوز ۵۰ mg/kg توانست S4L و SD را به‌ترتیب به‌طور معناداری افزایش و کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج به‌دست آمده از این تحقیق نشان داد که مینوسایکلین موجب کاهش شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ آمیگدال گردید. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۹/شماره ۱/صص ۲۵-۱۴).

کلمات کلیدی: تشنج؛ مینوسایکلین؛ موش صحرایی؛ کیندلینگ.

مقدمه

صرع یکی از اختلالات رایج عصبی است و دانش بشری در مورد مکانیسم‌های ایجاد و درمان قطعی آن هنوز ناقص است. از این‌رو، با استفاده از مدل‌های آزمایشگاهی ایجاد تشنج، مطالعات فراوانی در حال انجام است. یکی از مدل‌های رایج تشنج، کیندلینگ است که با تحریک مکرر ناحیه خاصی از مغز در حیوانات آزمایشگاهی، تشنج ایجاد می‌شود. به کمک این مدل آزمایشگاهی، می‌توان نحوه ارتباط بین نواحی مختلف مغزی را بررسی کرد و نقش داروها و مواد شیمیایی مختلف را بر تشنج ایجادشده در یک ناحیه مشخص مورد بررسی قرار گیرد.

کیندلینگ بهترین مدل برای ایجاد تشنجات موضعی پیچیده می‌باشد (۱) که شایع‌ترین نوع تشنج‌ها در انسان به‌شمار می‌آید (۲،۳). در تشنج‌های موضعی پیچیده، منشأ ایجاد تشنج معمولاً لوب گیجگاهی و سیستم لیمبیک است (۴،۵). آمیگدال یکی از نواحی سیستم لیمبیک است که در ایجاد صرع لوب گیجگاهی دخالت دارد (۶)، و به‌عنوان یکی از مراکز حساس مغز برای ایجاد تشنج به روش کیندلینگ معرفی شده است (۴،۷).

با وجود تحقیقات گسترده در زمینه صرع و تشنج، دلایل ایجاد تشنج در حدود ۷۵ درصد موارد، روشن نیست (۸). اما مشخص شده است که سایتوکاین‌ها در حین تشنج از میکروگلیاها و آستروسیت‌ها آزاد می‌شوند (۹). در همین رابطه مشاهده شده است که در طی حملات صرعی در مغز جوندگان، سیگنال‌های التهاب‌زا همچون سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و پروستاگلاندین‌ها افزایش می‌یابد (۱۰). سایتوکاین‌ها رابط بین سیستم عصبی و سیستم ایمنی هستند (۱۱-۱۴). نورون‌ها، گلیاها و لنفوسیت‌ها گیرنده‌های بسیار زیادی برای انواع سایتوکاین‌ها دارند (۱۲،۱۳،۱۵).

تولید بیش از حد سایتوکاین‌ها منجر به اثرات نوروتوکسیک بر سلول‌های عصبی شده و باعث القاء

تشنج می‌شود (۱۶-۱۸). با توجه به اثرات تشنج‌زایی سایتوکاین‌ها، عواملی که تولید سایتوکاین‌ها را کاهش دهند و یا اثر آن‌ها را در سطح سلول بلوک کنند، می‌توانند برای کاهش تشنج‌های صرعی مفید باشند. عوامل ضد التهابی همانند مینوسایکلین شاید گزینه مناسبی برای کاهش حملات صرعی باشد.

مینوسایکلین یک آنتی‌بیوتیک از خانواده تتراسایکلین است که علاوه بر خاصیت ضد میکروبی دارای ویژگی ضد التهابی نیز می‌باشد (۱۹). تزریق سیستمیک مینوسایکلین موجب کاهش فعالیت میکروگلیا، و کاهش تولید سایتوکاین التهابی در سیستم عصبی مرکزی شده (۲۰-۲۴) و از نورون‌ها در برابر آسیب‌های مغزی ناشی از ضربه و آسیب تروماتیکی محافظت می‌کند (۲۵،۲۶). از طرفی، با توجه به اثرات ضد التهابی و محافظتی مینوسایکلین، ممکن است این ترکیب بر تشنج‌های صرعی تأثیرگذار باشد؛ که مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین، هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر مینوسایکلین بر تشنج‌های ناشی از کیندلینگ آمیگدال می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی، از موش‌های صحرایی نر در محدوده وزنی ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم استفاده شد. برای بیهوش کردن حیوان از کتامین (۱۰۰ mg/kg) و رامپون (mg/kg) (۲۰) به‌صورت داخل صفاقی استفاده شد (۲۷). با بی‌هوش کردن و پس از آن، کوتاه کردن موهای سر، حیوان در دستگاه استریوتاکی قرار می‌گرفت. با استفاده از تیغ جراحی شکافی در پوست سر ایجاد می‌گردید. بر اساس اطلس پاکسینوس (۲۸)، مختصات محل کارگذاری الکتروود در هسته‌های قاعده‌ای جانبی آمیگدال مشخص می‌گردید. مختصات آمیگدال در سطح جمجمه نسبت به برگما (بر حسب میلی‌متر: $AP = -2/5$ و $L = +4/8$ و $V = 7/5$ نسبت به سخت شامه) می‌باشد.

(duration; ADD)

۲- مدت زمان تأخیری بین تحریک الکتریکی تا شروع مرحله ۴ تشنج (Stage 4 Latency; S4L)؛

۳- مدت زمان مرحله پنج تشنج (Stage 5 Duration; S5D)؛

۴- مدت زمان حمله تشنج (SD) (Seizure Duration;) (SD).

مراحل آزمایش

بررسی اثر مینوسایکلین در موش‌های کیندل شده: مراحل انجام کار در گروه‌های مورد استفاده در این آزمایش به شرح زیر می‌باشد:

در گروه اول، تحریک حیوانات (۲ بار در روز) تا کیندل شدن انجام می‌گرفت. پس از کیندل شدن، تحریک-ها ادامه می‌یافت تا کمیت‌های تشنجی تثبیت شوند. سپس به فاصله ۲۴ ساعت ابتدا سالیین استریل (۱ ml/kg) و ۲۴ ساعت بعد مینوسایکلین (۱۲/۵ mg/kg) تهیه شده از Sigma) تزریق داخل صفاقی می‌شد. یک ساعت پس از تزریق‌ها، حیوانات تحریک می‌شدند و کمیت‌های تشنجی ثبت می‌شدند.

در گروه دوم، تمامی مراحل کار مشابه گروه اول می‌باشد، به استثنای این‌که از مینوسایکلین با دوز mg/kg ۲۵ استفاده گردید.

در گروه سوم، تمامی مراحل کار مشابه گروه اول می‌باشد، به استثنای این‌که از مینوسایکلین با دوز mg/kg ۵۰ استفاده شد. برای بررسی و پیگیری اثر مینوسایکلین ۲۴ ساعت پس از تزریق دارو فقط حیوانات تحریک شده و کمیت‌های تشنجی ثبت می‌شدند.

تأیید بافت‌شناسی: پس از پایان هر آزمایش جهت اطمینان از قرار داشتن الکتروود در محل مورد نظر، مغز حیوان خارج شده و در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار می‌گرفت. بعد از یک هفته، از محل الکتروود برش‌گیری به‌عمل می‌آمد تا محل الکتروود مشخص گردد.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: برای تجزیه و

پس از تعیین دقیق نقطه فوق، الکتروود سه قطبی در محل مخصوص به خود قرار داده می‌شد و توسط سیمان دندانپزشکی در آن محل محکم می‌گردید. دو الکتروود تک قطبی نیز توسط پیچ‌های متصل به آن‌ها به سطح جمجمه محکم می‌شدند. پس از قرار دادن الکتروودها، پین‌های متصل به آن‌ها در داخل مادگی سوکت مخابراتی قرار داده می‌شد و سوکت توسط سیمان دندانپزشکی بر روی سر حیوان متصل می‌گردید.

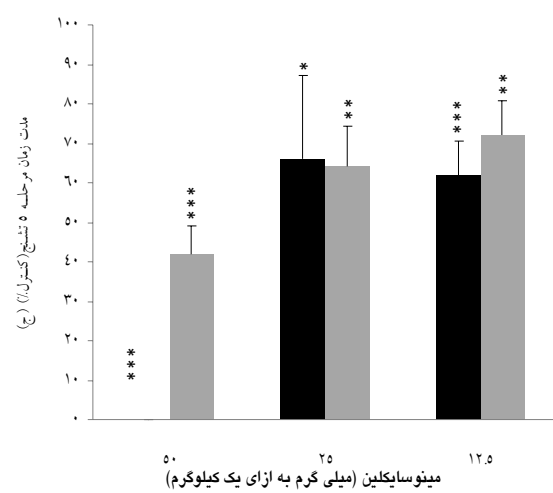
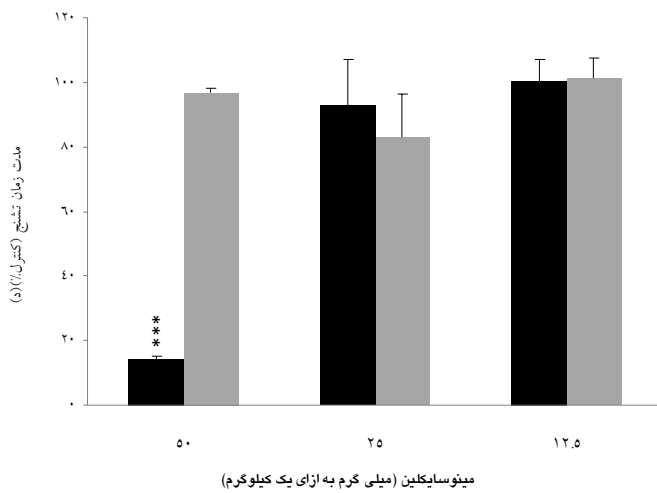
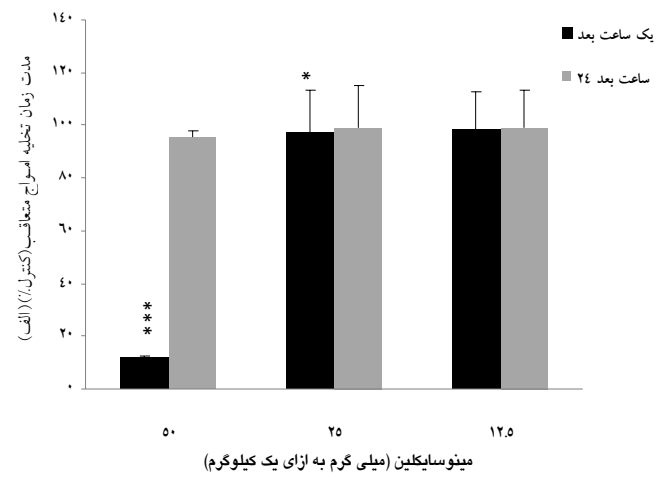
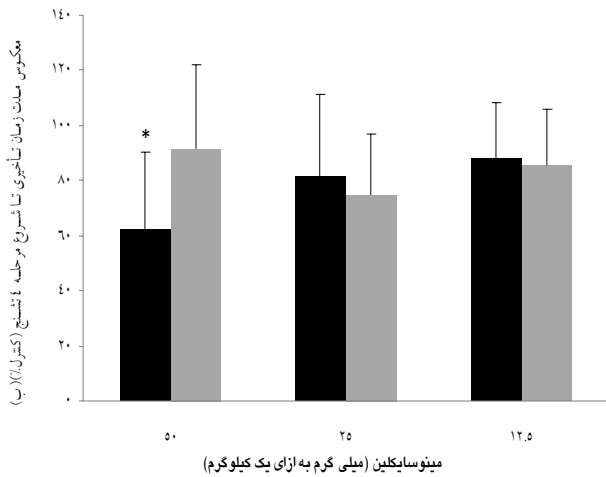
حداقل یک هفته بعد از جراحی، از شدت آستانه به-منظور تحریک دادن استفاده می‌شد. برای به‌دست آوردن شدت آستانه، ابتدا حیوان مورد نظر توسط جریانی به شدت ۱۰ میکروآمپر تحریک می‌گردید. اگر امواج تخلیه متعاقب (حداقل به مدت ۵ ثانیه) ثبت می‌شدند، این شدت جریان به‌عنوان شدت جریان آستانه شناخته می‌شد. در غیر این صورت، شدت جریان ۱۰ میکروآمپر هر بار به فواصل پنج دقیقه افزایش داده می‌شد تا وقتی که امواج تخلیه متعاقب ثبت گردد. سپس حیوانات با این شدت جریان آستانه روزانه دو بار (با فاصله زمانی حداقل ۶ ساعت) تحریک می‌شدند، تا مراحل مختلف تشنج را نشان داده و کیندل شوند (۲۹).

با ادامه تدریجی تحریک‌ها همزمان با ثبت امواج تخلیه متعاقب، علایم رفتاری نیز قابل مشاهده می‌باشند. ریسین در سال ۱۹۷۲، این پاسخ‌های رفتاری را به پنج مرحله تقسیم کرد (۳۰):

مرحله اول (حرکات دهان و صورت)، مرحله دو (تکان دادن سر به طرف بالا و پایین)، مرحله سه (کلونوس یک اندام جلویی که در سمت مخالف ناحیه تحریک شده می‌باشد) مرحله چهار (ایستادن روی دو پای عقب همراه با کلونوس دو اندام جلویی)، مرحله پنجم (ایستادن روی دو پا، از دست دادن تعادل و به زمین خوردن) (۳۰).

کمیت‌های تشنجی مورد ثبت پس از هر بار تحریک حیوان به شرح زیر می‌باشند:

۱- مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (Afterdischarge)



نمودار ۱: اثر تزریق داخل صفاقی مینوسایکلین بر مدت زمان امواج تخلیه متعاقب (الف)، عکس مدت زمان تأخیری تا شروع مرحله ۴ تشنج (ب)، مدت زمان مرحله ۵ تشنج (ج) و مدت زمان تشنج (د)، داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار میانگین نشان داده شده‌اند (نتایج به صورت درصد کنترل نشان داده شده است). مینوسکلین با دوز ۵۰ و ۲۵ mg/kg مدت زمان امواج تخلیه متعاقب را نسبت به گروه کنترل کاهش داد. *، **، *** به ترتیب نشان دهنده $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه تزریق سالین می باشد. در گروه‌های ۵۰، ۲۵ و ۱۲/۵ به ترتیب n برابر با ۶، ۵ و ۷ است.

تخلیه‌های متعاقب در گروه‌های مختلف تفاوت معناداری با هم نداشت و این بدان معناست که استعداد ابتلا به حملات تشنجی در تمامی گروه‌ها یکسان بود.

الف) اثر مینوسایکلین بر کمیت‌های تشنجی در موش-های کیندل یک ساعت پس از تزریق آن: یک ساعت پس از تزریق دوزهای ۵۰ و ۲۵ mg/kg مینوسایکلین، کاهش معناداری در ADD مشاهده شد (نمودار ۱ الف)، اما دوز ۱۲/۵ تغییر معناداری ایجاد نکرد. کمیت S4L تنها با تزریق دوز ۵۰ mg/kg مینوسایکلین افزایش معناداری

تحلیل آماری از نرم‌افزار Statistica استفاده شد. در آزمایش اول برای مقایسه دوزهای مختلف مینوسایکلین و تأثیر آن بر کمیت‌های تشنج از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس از نوع اندازه‌گیری مکرر و پس آزمون توکی استفاده شد. جهت نمایش اختلاف بین داده‌ها، از آزمون تی زوجی استفاده شد ($P < 0.05$) به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد).

یافته‌ها

میانگین شدت تحریکات آستانه برای شروع امواج

یک ساعت و ۲۴ ساعت به ترتیب ۰/۱۵ و ۰/۵۳ می-باشد).

کمیت S4L همانند ADD در هیچ‌یک از دوزها، ۲۴ ساعت پس از تزریق مینوسایکلین نسبت به روز تزریق سالین تفاوت معناداری نداشت (نمودار ۱ ب). آزمون تجزیه و تحلیل واریانس از نوع اندازه‌گیری مکرر نشان داد که این اثر فقط وابسته به تکرار $[F(2, 30)=3.8, p<0.05]$ است. همان‌طور که نمودار ۲ نشان می‌دهد، کمیت S4L یک ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ به $28/2 \pm 62/3$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) رسید ($P=0/03$). اما ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ به $30 \pm 91/7$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) رسید ($P=0/78$). تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ و ۱۲/۵ نه در یک ساعت بعد و نه در ۲۴ ساعت بعد کاهش معناداری ایجاد نکرد. مقدار کاهش دوز ۲۵ در یک ساعت و ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی به ترتیب ۸۱ درصد و $74/5$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) بود (مقدار P برای یک ساعت و ۲۴ ساعت به ترتیب $0/36$ و $0/41$ می‌باشد). مقدار کاهش دوز ۱۲/۵ در یک ساعت و ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی به ترتیب $88/2$ درصد و $85/7$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) بود (مقدار P برای یک ساعت و ۲۴ ساعت به ترتیب $0/10$ و $0/14$ می‌باشد).

کمیت S5D در هر سه گروه، ۲۴ ساعت پس از تزریق مینوسایکلین نسبت به روز تزریق سالین کاهش معناداری نشان داد (نمودار ۳). آزمون تجزیه و تحلیل واریانس از نوع اندازه‌گیری مکرر نشان داد که این اثر وابسته به دوز $[F(2, 15)=6.9, p<0.01]$ ، وابسته به تکرار $[F(4, 30)=5, p<0.001]$ و دوز X تکرار $[F(2, 30)=74.4, p<0.001]$ می‌باشد. همان‌طور که نمودار ۱ ج نشان می‌دهد، کمیت S5D یک ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ به صفر رسید که نسبت به تزریق سالین ۱۰۰ درصد کاهش یافت ($P=0/0001$). مقدار این کمیت ۲۴ ساعت

نشان داد ($P<0/05$) (نمودار ۱ ب). یک ساعت پس از تزریق دوزهای ۵۰، ۲۵ و ۱۲/۵ مینوسایکلین، کمیت S5D به‌طور معناداری کاهش یافت (نمودار ۱ ج). در مورد کمیت SD مشاهده شد که یک ساعت پس از تزریق، تنها در دوز ۵۰ مینوسایکلین، کاهش معناداری وجود دارد ($P<0/001$) (نمودار ۱ د).

ب) اثر مینوسایکلین بر کمیت‌های تشنجی در موش-های کیندل ۲۴ ساعت پس از تزریق آن: برای مشاهده اثر مینوسایکلین پس از ۲۴ ساعت، حیوانات در تمامی گروه‌ها یک روز پس از تزریق مینوسایکلین تحریک و کمیت‌های تشنجی ثبت شدند. کمیت ADD در هیچ‌یک از دوزها، ۲۴ ساعت پس از تزریق مینوسایکلین نسبت به روز تزریق سالین تفاوت معناداری نداشت (نمودار ۱ الف). آزمون تجزیه و تحلیل واریانس از نوع اندازه‌گیری مکرر نشان داد که این اثر وابسته به دوز $[F(2, 15)=0.8, p=0.4]$ نیست اما وابسته به تکرار $[F(2, 30)=1041, p<0.001]$ و دوز X تکرار $[F(4, 30)=965, p<0.001]$ می‌باشد. همان‌طور که نمودار ۱ نشان می‌دهد، کمیت ADD یک ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ به $11/6 \pm 0/7$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) رسید ($P<0/001$)؛ اما ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ به $2/1 \pm 95/5$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) رسید ($P=0/10$). یک ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ کاهش معناداری در ADD مشاهده شد ($16 \pm 97/2$ درصد نسبت به تزریق سالین) ($P=0/02$)؛ در حالی که ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ کاهش معناداری در ADD مشاهده نشد ($7/14 \pm 99$ درصد نسبت به تزریق سالین) ($P=0/36$). تزریق داخل صفاقی دوز ۱۲/۵ نه در یک ساعت بعد و نه در ۲۴ ساعت بعد کاهش معناداری ایجاد نکرد. مقدار کاهش دوز ۱۲/۵ در یک ساعت و ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی به ترتیب $98/7$ درصد و $99/2$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) بود (مقدار P برای

پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ به $41/8 \pm 7/2$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) رسید ($P=0/0003$). تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ و $12/5$ نیز در یک و ۲۴ ساعت بعد کاهش معناداری ایجاد کرد. مقدار کاهش دوز ۲۵ در یک ساعت $21/1 \pm 6/6$ درصد و ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی به $64 \pm 10/2$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) بود (مقدار P برای یک ساعت و ۲۴ ساعت به ترتیب $0/002$ و $0/002$ می باشد). مقدار کاهش دوز $12/5$ در یک ساعت و ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی به ترتیب $61/7 \pm 8/7$ درصد و $73/5 \pm 8/5$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) بود (مقدار P برای یک ساعت و ۲۴ ساعت به ترتیب $0/0002$ و $0/002$ می باشد).

کمیت SD در هیچ یک از دوزها، ۲۴ ساعت پس از تزریق مینوسایکلین نسبت به روز تزریق سالین تغییر معناداری نداشت (نمودار ۴). آزمون تجزیه و تحلیل واریانس از نوع اندازه گیری مکرر نشان داد که این اثر وابسته به دوز $[F(2, 15)=1.4, p=0.2]$ ، نیست، اما وابسته به تکرار $[F(2, 30)=80.5, p<0.001]$ و دوز x تکرار $[F(4, 30)=84.2, p<0.001]$ می باشد. همان طور که نمودار ۱ د نشان می دهد، کمیت SD فقط در یک ساعت پس از تزریق داخل صفاقی $14/3 \pm 0/8$ درصد) دوز ۵۰ نسبت به گروه کنترل مربوطه (۱۰۰ درصد) (تزریق سالین) معنادار بود ($P<0/001$). مقدار این کمیت ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ به $96/5 \pm 1/5$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) رسید ($P=0/07$). تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ و $12/5$ نه در یک و نه در ۲۴ ساعت بعد کاهش معناداری ایجاد نکرد. مقدار کاهش دوز ۲۵ در یک ساعت $14/1 \pm 9/2$ درصد و ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی به $82/8 \pm 13/3$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) بود (مقدار P برای یک ساعت و ۲۴ ساعت به ترتیب $0/29$ و $0/25$ می باشد). مقدار افزایش دوز $12/5$ در یک ساعت و ۲۴ ساعت پس

از تزریق داخل صفاقی به ترتیب $6/4 \pm 100/4$ درصد و $6/2 \pm 101/2$ درصد نسبت به تزریق سالین (۱۰۰ درصد) بود (مقدار P برای یک ساعت و ۲۴ ساعت به ترتیب $0/56$ و $0/14$ می باشد).

تزریق داخل صفاقی مینوسایکلین مدت زمان تأخیری تا شروع مراحل تشنجی ۱، ۲ و ۳ را در هر سه گروه آزمایشی، اگرچه نسبت به روز قبل (تزریق داخل صفاقی سالین) افزایش داد؛ اما از لحاظ آماری معنادار نبود.

بحث

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که مینوسایکلین شدت تشنج های ناشی از کیندلینگ آمیگدال را کاهش می دهد؛ تزریق مینوسایکلین در موش های کیندل شده کاهش کمیت های رفتاری (S5D و SD) و الکتروفیزیولوژیک (ADD) را به همراه داشت.

مینوسایکلین یک آنتی بیوتیک از خانواده تتراسایکلین است که علاوه بر خاصیت ضد میکروبی دارای ویژگی ضد التهابی نیز می باشد. مینوسایکلین می تواند از سد خونی- مغزی عبور کرده و فعالیت سلول های مغزی را تحت تأثیر قرار دهد (۱۹). روشن شده است که مینوسایکلین مهارکننده فعالیت و تکثیر میکروگلیا می باشد اما اثر مستقیمی بر نورون ها ندارد (۱۹، ۳۱). همچنین گزارش شده است که مینوسایکلین علاوه بر خاصیت ضد التهابی، دارای ویژگی های ضد آپوپتوز و آنتی اکسیدانی است (۲۶، ۳۲).

التهاب یک فرآیند بیولوژیک مهم است که می تواند در پیشرفت صرع نقش بسزایی داشته باشد (۳۳). در این رابطه نشان داده شده است که ضایعات مغزی منجر به التهاب در انسان، احتمال ایجاد صرع را تشدید می کند (۳۴-۳۶). از طرف دیگر، مشاهده شده است که به دنبال ایجاد صرع، بیان اینترلوکین یک بتا و سیکلواکسیژناز دو در مغز افزایش می یابد (۳۴، ۳۶، ۳۷).

در همین راستا، گزارش شده است که در مدل تشنجی صرع پایدار (Status epilepticus) تولید سایتوکاینها افزایش می‌یابد (۳۸). در تحقیقی مشابه، افزایش تولید $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $TNF-\alpha$ در هیپوکمپ نیز به دنبال ایجاد صرع پایدار گزارش شد (۳۹).

تمامی موارد ذکر شده نشان‌دهنده این است که ارتباط دو طرفه و تنگاتنگی بین تشنج ناشی از صرع و التهاب (عوامل التهاب‌زا) وجود دارد، به این معنی که از طرفی به دنبال تشنج، تولید سایتوکاین‌ها افزایش می‌یابد (۴۱-۳۸) و از طرف دیگر، سایتوکاین‌های التهاب‌زا پیش‌برنده تشنج هستند. بنابراین، انتظار می‌رود که عوامل ضدالتهابی مانند مینوسایکلین بتوانند از پیشرفت تشنج بکاهند و یا درصد وقوع تشنج را کاهش دهند. اثرات ضد تشنجی مشاهده شده در این تحقیق نیز تأییدکننده این موضوع می‌باشد.

سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب (Pro-inflammatory) نسخه‌برداری از ژن‌هایی همچون سیکلوآکسیژناز دو (COX2) و آنزیم تولیدکننده پروستاگلاندین‌ها را تحریک می‌کند (۴۲). به‌عنوان مثال، مشاهده شده است که در شرایط افزایش نوروترانسمیترهای تحریکی (مثل تشنج) تولید $IL-1\beta$ زیاد می‌شود و ازدیاد $IL-1\beta$ باعث افزایش عوامل التهاب‌زای دیگر همچون $COX-2$ ، $IL-6$ می‌شود (۴۳). در مورد نقش $COX2$ در تشنج، گزارش‌های متعددی وجود دارد (۳۳، ۴۴، ۴۵).

از مهم‌ترین منابع تولید سایتوکاین‌های التهاب‌زا، افزایش فعالیت و تولید سلول‌های گلیا (Glial cells) است. همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، افزایش تولید گلیا یکی از مشخصات اصلی صرع لوب گیجگاهی است (۳۴، ۳۶، ۴۶). آزاد شدن بیش از حد سایتوکاین‌های التهاب‌زا منجر به اثرات نوروتوکسیک بر سلول‌های عصبی شده و باعث القاء تشنج می‌شود (۱۶-۱۸). بنابراین، عوامل ضدالتهابی (همانند مینوسایکلین) که بتواند تولید

سایتوکاین‌ها را کاهش دهد و یا اثر آن‌ها را در سطح سلول بلوک کند؛ می‌تواند برای کاهش شدت تشنج‌های صرعی مفید باشد. همان‌طور که قبلاً نیز بیان شد، مینوسایکلین از تکثیر و فعال شدن میکروگلیاها جلوگیری می‌کند تا به‌طور غیر مستقیم نورون‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین، شاید اثرات ضد تشنجی مشاهده شده در این تحقیق، تا حدودی ناشی از کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی باشد.

علاوه بر این، در مورد نقش $COX2$ و تشنج نشان داده شده است که $COX2$ می‌تواند تعادل بین دو میانجی عصبی گابا و گلوتامات را برهم زند. مکانیسم عمل آن از طریق افزایش میانجی گلوتامات و کاهش گاباآرژیک است. پروستاگلندین $E2$ آزادسازی گلوتامات را از آستروسیت‌ها و میکروگلیا افزایش می‌دهد (۴۵، ۴۷، ۴۸). بنابراین، به نظر می‌رسد که مهار $COX2$ به‌وسیله مینوسایکلین منجر به کاهش آزادسازی گلوتامات و در نتیجه باعث کاهش حملات صرعی گردد (۳۳، ۴۴، ۴۵). همچنین گزارش شده است که مینوسایکلین با مهار $IL-1\beta$ که باعث تحریک آزادسازی گلوتامات از پایانه‌های عصبی می‌گردد، در کاهش شدت تشنج‌های صرعی نقش دارد (۲۰-۲۴).

یکی دیگر از خواص مینوسایکلین، ویژگی آنتی-اکسیدانی آن است (۳۴، ۴۹). این ویژگی علاوه بر این‌که منجر به محافظت نورونی می‌شود، اثراتی مشابه سایر آنتی‌اکسیدان‌های قوی مانند ویتامین E دارد که باعث حذف رادیکال‌های آزاد می‌شود (۳۲). ویژگی مذکور توجیه‌کننده برخی از آثار ضد تشنجی مینوسایکلین می‌باشد چرا که در برخی از مدل‌های تشنجی مانند تشنج‌های ایجاد شده توسط پیلوکارپین آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل ملاتونین، ویتامین E و C اثرات ضد تشنجی بروز داده‌اند؛ اگرچه این فعالیت آنتی‌اکسیدانی در مدل‌های تشنجی دیگر مانند PTZ یا کاینیک اسید نتوانست وقوع مراحل تشنجی را به تأخیر اندازد (۵۰). با در نظر گرفتن این نکته

کرده و این نشان می‌دهد که طول مدت حملات تونیک - کلونیک احتمالاً پس از سرکوب تولید و یا آنتاگونیزه کردن سایتوکاین‌های التهاب از توسط مینوسایکلین کاهش می‌یابد.

تا زمان انتشار این نتایج، در رابطه با اثر مینوسایکلین بر تشنجات ناشی از مدل‌های آزمایشگاهی صرع گزارشات بسیار محدودی وجود دارد. در تحقیقی که هنوز نتایج آن منتشر نشده است، اثر مینوسایکلین بر تشنجات ناشی از کیندلینگ PTZ نسبتاً خفیف مشاهده شده است؛ در تحقیق مذکور مشاهده شده است مینوسایکلین تنها مرحله تأخیر در فاز ۴ را برخی روزها طولانی می‌کند و بر سایر کمیت‌های تشنجی تأثیر معناداری ندارد (۵۴). نتایج تحقیق حاضر در مورد مدت زمان تأخیری تا شروع مراحل تشنجی، مشابه پژوهش احمدی‌راد در دانشگاه تربیت بدنی می‌باشد (۵۴). اگرچه در تحقیق حاضر، اثرات ضد تشنجی بیشتری از مینوسایکلین مشاهده شد. برای مثال، کاهش ADD و S5D که یکی از دلایل تفاوت در نتایج به یقین تفاوت در مدل‌های تشنجی است.

در پژوهش حاضر، مینوسایکلین مدت زمان شروع مراحل یک تا ۳ تشنج ناشی از کیندلینگ الکتریکی آمیگدال را در موش‌های کیندل، به تأخیر انداخت (اگر چه از نظر آماری معنادار نبود) اما شروع مرحله ۴ تشنج را به صورت معناداری به تأخیر انداخت که احتمالاً به دلیل خاصیت ضدالتهابی مینوسایکلین باشد، به طوری که بر اساس مطالعات موجود، مینوسایکلین دارای اثرات ضدالتهابی بوده و باعث کاهش میزان سایتوکین‌های پیش برنده التهاب از قبیل $IL-1\beta$ و فاکتور نکروز کننده تومور آلفا ($TNF-\alpha$) می‌شود (۲۴-۲۰). البته هنوز در مورد این که صرع و تشنج‌های ناشی از آن باعث ایجاد عوامل التهاب‌زا می‌شود و یا این که عوامل التهاب‌زا ایجادکننده صرع هستند و یا این که هر دو اتفاق می‌تواند رخ دهد، یافته‌ها کاملاً مشخص نیست (۳۲). اما آن چه که در تحقیق حاضر

که در مدل‌های تشنجی کاینیک اسید و PTZ مراحل اولیه تشنج تحت تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها قرار نگرفته است و با توجه به این که مراحل اولیه تشنج در تحقیق حاضر، کمتر تحت تأثیر مینوسایکلین قرار گرفته است، به نظر می‌رسد اثر مینوسایکلین بر تشنج‌ها تا حدودی به خواص آنتی-اکسیدانی آن مربوط شود.

همان‌طور که پیش‌تر نیز بیان شد، مینوسایکلین یک ترکیب ضد آپوپتوزی است (۳۲) و می‌تواند به طور مستقیم با کاهش جذب Ca^{2+} و کاهش آزادسازی سیتوکروم C از میتوکندری که در فعال‌سازی Caspase‌ها نقش دارند (۵۱)، از یک طرف و از طرف دیگر، به طور غیرمستقیم با تنظیم افزایش عوامل ضد آپوپتوز نظیر BCL2 (۵۲) و پروتین‌های مهارکننده آپوپتوز (IAP) (۵۳)، از فعال‌سازی Caspase‌ها جلوگیری کرده و موجب محافظت نورونی گردد.

اثر تزریق داخل صفاقی مینوسایکلین بر ADD آمیگدال وابسته به دوز و زمان است. آثار الکتروفیزیولوژیک مینوسایکلین با دوزهای ۵۰ mg/kg، ۲۵ و ۱۲/۵ به شکل کاهش در ADD آمیگدال دیده می‌شود. ADD نشانگر فعالیت مدارهای موضعی در ناحیه ثبت است که به خاصیت ذاتی نورون‌ها و مدارهای آن ناحیه بستگی دارد. از لحاظ زمانی، اثر مینوسایکلین ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی از بین می‌رود. همچنین، هر چه دوز مینوسایکلین کم‌تر شود، اثر آن بر مدارهای نورونی ناحیه آمیگدال کم‌تر می‌شود.

در مطالعه حاضر، نشان داده شد که تزریق داخل صفاقی مینوسایکلین مرحله تأخیر در فاز ۴ را طولانی‌تر می‌کند. به عبارت دیگر، مینوسایکلین مرحله عمومی شدن تشنج را در کیندلینگ آمیگدال طولانی کرده است زیرا S4L شاخص سرعت عمومی شدن حملات تشنجی است و مربوط به درگیر شدن مدارهای ساقه مغز است که منجر به عمومی شدن تشنج می‌شود. از طرفی، تزریق داخل صفاقی مینوسایکلین به داخل صفاق S5D را نیز کوتاه

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم آموزشی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار که بخشی از حمایت مالی این پژوهش را بر عهده داشتند و نیز از معاونت محترم پژوهشی دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد برای خرید داروی مینوسایکلین تشکر می‌شود.

مشخص شد، این بود که مینوسایکلین احتمالاً با کاهش دوز عوامل التهاب‌زا در مغز و کانون تشنج از شدت تشنج‌های ناشی از کیندلینگ آمیگدال می‌کاهد و ممکن است این اثر ضد تشنجی مینوسایکلین به خواص ضد آپوپتوز و آنتی‌اکسیدانی آن مربوط باشد. از این‌رو، برای روشن شدن هر چه بیشتر این مسأله، تحقیقات دیگری مورد نیاز است.

References

1. Sato M, Racine RJ, McIntyre DC. Kindling: basic mechanisms and clinical validity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;76(5):459-72.
2. Chen SJ, Desai MA, Klann E, Winder DG, Sweatt JD, Conn PJ. Amygdala kindling alters protein kinase C activity in dentate gyrus. *Journal of neurochemistry.* 1992;59(5):1761-9.
3. Edwards HE, Burnham WM, Ng MM, Asa S, MacLusky NJ. Epilepsy Limbic seizures alter reproductive function in the female rat. *Epilepsia.* 1999;40(10):1370-7.
4. Gloor P. Role of the amygdala in temporal lobe epilepsy. New York: Wiley-Liss; 1992.
5. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev.* 1989;14(3):245-78.
6. Morys J, Berdel B, Jagalska-Majewska H, Luczynska A. The basolateral amygdaloid complex--its development, morphology and functions. *Folia Morphol (Warsz).* 1999;58(3 Suppl 2): 29-46.
7. Maclean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1952;4(4):407-18.
8. Mlodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Zarowski M. Cytokines, epilepsy and antiepileptic drugs--is there a mutual influence? *Pharmacol Rep.* 2007;59(2):129-38.
9. Woodroffe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology.* 1995;45(6 Suppl 6):S6-10.
10. Vezzani A. Inflammation and epilepsy. *Epilepsy Currents.* 2005;5(1):1-6.
11. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol.* 2000;57(12):1689-92.
12. Bartfai T, Schultzberg M. Cytokines in neuronal cell types. *Neurochem Int.* 1993;22(5):435-44.
13. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9(3-4):259-75.
14. Eeg-Olofsson O. Virological and immunological aspects of seizure disorders. *Brain Dev.* 2003;25(1):9-13.
15. Hanisch UK, Quirion R. Interleukin-2 as a neuroregulatory cytokine. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995;21(3):246-84.
16. Espinosa E, Bermudez-Rattoni F. Behavior-immunity relationship: the role of cytokines. *Rev Invest Clin.* 2001;53(3):240-53.
17. Kubera M, Budziszewska B, Basta-Kaiml A, Zajicova A, Holan V, Lason W. Immunoreactivity in kainate model of epilepsy. *Pol J Pharmacol.* 2001;53(5):541-5.
18. Lehtimaki KA, Keranen T, Huhtala H, Hurme M, Ollikainen J, Honkaniemi J, et al. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol.* 2004;152(1-2):121-5.
19. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, Patel PD, Vyas PR, Patel RN, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(24):14014-9.
20. Ekdahl CT, Claasen JH, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 11;100(23):13632-7.

21. Ryu JK, Franciosi S, Sattayaprasert P, Kim SU, McLarnon JG. Minocycline inhibits neuronal death and glial activation induced by b-amyloid peptide in rat hippocampus. *Glia*. 2004;48(1):85-90.
22. Giuliani F, Hader W, Yong VW. Minocycline attenuates T cell and microglia activity to impair cytokine production in T cell-microglia interaction. *J Leukoc Biol*. 2005 Jul;78(1):135-43.
23. Fan LW, Pang Y, Lin S, Tien LT, Ma T, Rhodes PG, et al. Minocycline reduces lipopolysaccharide-induced neurological dysfunction and brain injury in the neonatal rat. *J Neurosci Res*. 2005;82(1):71-82.
24. Henry CJ, Huang Y, Wynne A, Hanke M, Himler J, Bailey MT, et al. Minocycline attenuates lipopolysaccharide(LPS)-induced neuroinflammation ,sickness behavior, and anhedonia. *J Neuroinflammation*. 2008;5(15):1-14.
25. Heo K, Cho YJ, Cho KJ, Kim HW, Kim HJ, Shin HY, et al. Minocycline inhibits caspase-dependent and-independent cell death pathways and is neuroprotective against hippocampal damage after treatment with kainic acid in mice. *Neurosci Lett*. 2006;398(3):195-200.
26. Stirling DP, Koochesfahani KM, Steeves JD, Tetzlaff W. Minocycline as a neuroprotective agent. *Neuroscientist*. 2005;11(4):308-22.
27. Gurbanova AA, Aker RG, Sirvanci S, Demiralp T, Onat FY. Intra-amygdaloid injection of kainic acid in rats with genetic absence epilepsy: the relationship of typical absence epilepsy and temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*. 2008;28(31):7828-36.
28. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Boston : Elsevier Academic Press, 2005 .
29. Shindo A, Nakamura T, Matsumoto Y, Kawai N, Okano H, Nagao S, et al. Seizure suppression in amygdala-kindled mice by transplantation of neural stem/progenitor cells derived from mouse embryonic stem cells. *Neurol Med Chir*. 2010;50(2):98-105
30. Carlson NR, Braun J. Emotion, In: Carlson NR .Foundations of physiological psychology Boston : Allyn and Bacon, 1995.
31. Tikka TM, Koistinaho JE. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. *J Immunol*. 2001;166(12):7527-33.
32. Plane JM, Shen Y, Pleasure DE, Deng W. Prospects for minocycline neuroprotection. *Arch Neurol*. 2010;67(12):1442-8.
33. Holtman L, van Vliet EA, van Schaik R, Queiroz CM, Aronica E, Gorter JA. Effects of SC58236, a selective COX-2 inhibitor, on epileptogenesis and spontaneous seizures in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009;84(1):56-66.
34. Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M, Ravizza T, Frasca A, Bartfai T, et al. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1beta. *Brain*. 2008;131(Pt 12):3256-65.
35. Billiau AD, Wouters CH, Lagae LG. Epilepsy and the immune system: is there a link? *Eur J Paediatr Neurol*. 2005;9(1):29-42.
36. Dhir A, Naidu PS, Kulkarni SK. Effect of cyclooxygenase inhibitors on pentylenetetrazol (PTZ)-induced convulsions: Possible mechanism of action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(8):1478-85.
37. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Kohling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol*. 2005;77(3):166-200.
38. Rizzi M, Perego C, Aliprandi M, Richichi C, Ravizza T, Colella D, et al. Glia activation and cytokine increase in rat hippocampus by kainic acid-induced status epilepticus during postnatal development. *Neurobiol Dis*. 2005;20(3):494-503.
39. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T, et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia*. 2002;43(5):30-5.

40. Plata-Salaman CR, Ilyin SE, Turrin NP, Gayle D, Flynn MC, Romanovitch AE, et al. Kindling modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta1, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions. *Brain Res Mol Brain Res*. 2000;75(2):248-58.
41. Zimmer LA, Ennis M, Shipley MT. Soman-induced seizures rapidly activate astrocytes and microglia in discrete brain regions. *J Comp Neurol*. 1997;378(4):482-92.
42. Turrin NP, Rivest S. Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2004;16(2):321-34.
43. Bartfai T, Sanchez-Alavez M, Andell-Jonsson S, Schultzberg M, Vezzani A, Danielsson E, et al. Interleukin-1 system in CNS stress: seizures, fever, and neurotrauma. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1113:173-7.
44. Akula KK, Dhir A, Kulkarni SK. Rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor increases pentylenetetrazol seizure threshold in mice: possible involvement of adenosinergic mechanism. *Epilepsy Res*. 2008;78(1):60-70.
45. Oliveira MS, Furian AF, Royes LF, Figuera MR, Fiorenza NG, Castelli M, et al. Cyclooxygenase-2/PGE2 pathway facilitates pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsy Res*. 2008;79(1):14-21.
46. Foresti ML, Arisi GM, Shapiro LA. Role of glia in epilepsy-associated neuropathology, neuroinflammation and neurogenesis. *Brain Res Rev*. 2010;66(1-2):115-22.
47. Rakhade SN, Loeb JA. Focal reduction of neuronal glutamate transporters in human neocortical epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(2):226-36.
48. Somova LI, Shode FO, Ramnanan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J Ethnopharmacol*. 2003;84(2-3):299-305.
49. Kraus RL, Pasioczny R, Lariosa-Willingham K, Turner MS, Jiang A, Trauger JW. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *J Neurochem*. 2005;94(3):819-27.
50. Xu K, Stringer JL. Antioxidants and free radical scavengers do not consistently delay seizure onset in animal models of acute seizures. *Epilepsy Behav*. 2008;13(1):77-82.
51. Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, Kim BYS, Ona V, Li M, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature*. 2002;417(6884):74-8.
52. Wang J, Wei Q, Wang CY, Hill WD, Hess DC, Dong Z. Minocycline up-regulates Bcl-2 and protects against cell death in mitochondria. *J Biol Chem*. 2004;279(19):19948-54.
53. Scarabelli TM, Stephanou A, Pasini E, Gitti G, Townsend P, Lawrence K, et al. Minocycline inhibits caspase activation and reactivation, increases the ratio of XIAP to smac/DIABLO, and reduces the mitochondrial leakage of cytochrome C and smac/DIABLO. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):865-74.
54. Ahmadiyerad N. The role of minocycline on PTZ-induced seizures in mice [MSc Dissertation]. Tehran: Tarbiat Modarres University; 2011. (Persian).

The Role of Minocycline on Amygdala-Kindled Seizures in Rat

Beheshti Nasr SM., MSc

Instructor of Physiology, Cellular and Molecular Biology Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Mohammad-Zadeh M., Ph.D

Assistant Professor in Physiology, Cellular and Molecular Biology Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Moghimi A., Ph.D

Associate Professor in Physiology, Department of Biology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Received:03/09/2011, Revised:27/10/2011, Accepted:09/01/2012

Correspondence:

Dr. Mohammad Mohammad-Zadeh, Molecular and Cellular Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
E-mail:mohamad1353@gmail.com

Abstract

Background: Minocycline is an antibiotic and anti-inflammatory drug. In addition, its neuroprotective effects have been shown. Since there is interaction between cell death and seizure, the aim of this study is examination of the role of minocycline on amygdala-kindled seizures in rat.

Materials and Methods: In this experimental study, three groups of animals (18 rats), after stereotaxic surgery and 1-week recovery period, received twice daily kindling stimulations. In fully kindled animals of groups 1-3, minocycline was injected intraperitoneally in doses 12.5 (n = 7), 25 (n = 5) and 50 (n = 6) mg/kg, respectively, 60 minutes before stimulation. Afterdischarge duration (ADD), stage 4 latency (S4L), Stage 5 Duration (S5D) and Seizure Duration (SD) were recorded and compared with related control groups (the same animals that had received saline 1 day before). A p-value of less than 0.05 was considered to represent a significant difference.

Results: In fully kindled animals who had received minocycline (50 and 25 mg/kg), ADD decreased significantly. When minocycline was delivered, S5D decreased 38.3% (p < 0.001), 34% (p < 0.05), and 100% (p < 0.001) in 12.5, 25, and 50 mg/kg group animals, respectively. S4L and SD parameters respectively increased and decreased significantly only in group 50 mg/kg.

Conclusion: According to the obtained results, it may be concluded that in fully kindled rats, application of minocycline has anticonvulsant effect on kindling model of epilepsy. (*Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, Volume 19, Number 1, pp.14-25*).

Key Words: Minocycline; Seizure; Kindling; Rats.