Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

مقایسه اثرات مصرف اسیدهای چرب با ایزومری سیس و ترانس بر روند کیندلینگ شیمیایی ایجاد شده بر روی نسل دوم موش های ویستار کیندل شده

دکتر رضا مهدوی[1*]، دکتر سید ولی رضویه[2]، دکتر محمود رضا نخعی[3]، دکتر محمدرضا پالیزوان[4]

۱- دانشیار تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه ای دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- استادیار تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- استادیار تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۴- استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

تاریخ دریافت۸۶/۱/۱۶، تاریخ پذیرش ۸۶/۱۰/۵

چکیده

مقدمه: مطالعات زیادی در زمینه اهمیت مصرف اسیدهای چرب (ضروری) بر روی عملکرد مغز در انسان‌ها و حیوانات انجام گرفته است. اسیدهای چرب ضروری باید از طریق غذایی دریافت شوند. در این مطالعه ما اثرات مصرف ایزومرهای سیس(cis) و ترانس(trans) اسیدهای چرب موجود در رژیم غذایی را بر روی تشنجات ایجاد شده توسط پنتیلن تترازول درنسل دوم موش‌هایی که قبلاً کیندل شده بودند، مورد بررسی قرار داده‌ایم.

روش کار: در این تحقیق تجربی ابتدا حیوانات به چهار گروه تقسیم‌بندی شدند. در سه گروه آزمون به غذای استاندارد آنها به ترتیب اسیدهای چرب سیس، ترانس، سیس+ترانس اضافه شد و به گروه شاهد فقط غذای استاندارد داده شد. یک ماه پس ار شروع مصرف غذا، حیوانات با دوز ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی، تحت کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول (PTZ) قرار گرفتند. پس از تزریق دارو به صورت یک روز در میان، رفتارهای حیوان به مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر گرفته شد. منظور از رفتارهای حیوان مشاهده مراحل پنج گانه تشنج است که چنان چه حیوان پس از سه مرتبه متوالی دچار حالت پنجم تشنج می‌گردید، به عنوان حیوان کیندل شده ثبت می‌شد. اطلاعات با استفاده از آزمون‌های آماری کی اس، تی و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: نتایج به دست آمده نشان داد که مرحله حمله در موش‌های گروه ترانس به شکل معنی‌داری نسبت به گروه های دیگر بیشتر است. هم چنین مقایسه مدت زمانی که حیوان در مرحله پنجم تشنج به سر می‌برد، نشان داد که این زمان در موش‌های گروه ترانس به شکل معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و سیس افزایش پیدا کرده است.

نتیجه گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز اسیدهای چرب سیس و ترانس بر روی کیندلینگ ایجاد شده توسط پنتیلن تترازول در نسل دوم موش‌هایی که قبلاً کیندل شده‌اند، تاثیر دارد. به این صورت که گروهی که از اسیدهای چرب ترانس استفاده کرده بودند، نسبت به گروه استفاده کننده از اسیدهای چرب سیس حالت شدیدتر تشنج و مدت زمان بیشتر ابتلا به تشنج را نشان دادند.

واژگان کلیدی: پنتیلن تترازول، کیندلینگ، اسیدهای چرب سیس، اسیدهای چرب ترانس

***نویسنده مسئول:** تبریز، مرکز تحقیقات تغذیه‌ای دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت و تغذیه

Email: mahdavirez@hotmail.com

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

مقدمه

صرع یکی از بیماری‌های رایج مربوط به اختلالات عصبی است که به طور موثر می‌توان از آن جلوگیری کرده و به درمان آن پرداخت. این عارضه یکی از جدی‌ترین اختلالات عصبی است که محدودیت سنی، نژادی، طبقه اجتماعی، ملی و جغرافیایی ندارد.

در کشورهای در حال توسعه، ۹۰-۶۰ درصد افراد صرعی، به علت نداشتن وضعیت اجتماعی مناسب، درمان مناسبی نیز ندارند. شکل ۱ میانگین افراد مبتلا به صرع را در ۱۰۰۰ نفر از جمعیت نشان می‌دهد(۱). اهمیت صرع تنها در مورد فرد مبتلا نیست، بلکه افراد خانواده و جامعه را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد.

یکی از مواد مؤثر در درمان صرع مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع[1] است، اسیدهای چرب غیر اشباع با زنجیر طولانی ممکن است در کاهش ابتلاء به عارضه تشنج نقش داشته باشند(۲). PUFA نقش میانجیگری برای عملکرد نورون‌ها دارد. اسیدهای چرب می‌توانند موجب کاهش یا افزایش برانگیختن نورون‌ها شده و ترشح نوروترانس میترها را تغییر داده و باعث تنظیم پاسخ‌های سیناپسی شده و فعال شدن کانال‌های پتاسیم را مهار نمایند. اهمیت مصرف PUFA را بر روی عملکرد مغز می‌توان به ۵ گروه تقسیم نمود: تغییرات در سیالیت غشاء، تغییرات در فعالیت آنزیم‌های باند شده به غشاء، تغییرات در تعداد و میل ترکیبی گیرنده‌ها، تغییرات در عمل کانال های یونی، تغییرات در تولید و فعالیت نوروترانس میترها(۶-۳).

با توجه به عملکرد متفاوت ایزومرهای سیس و ترانس و در کل نقش اسیدهای چرب غیر اشباع در سیستم عصبی، به نظر می‌رسد نحوه عملکرد ایزومرهای سیس و ترانس بر روی تشنج ایجاد شده به روش کیندلینگ شیمیایی با پنتیلن تترازول راه مناسبی برای درمان صرع ارائه دهد.

در این پژوهش اثرات مصرف اسیدهای چرب با ایزومری سپیس و ترانس بروند کیندلینگ شیمیایی ایجاد شده بر روی نسل دوم موش‌های ویستار کیندل شده مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

در این تحقیق که از نوع تجربی بوده، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (تهیه شده از انستیتو پاستور تهران) با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شدند. حیوانات در اتاقی با حرارت ۲۴ درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و به جز در هنگام انجام آزمایش‌ها آب و غذا به طور آزادانه در اختیار آنها قرار داشت. تعداد موش‌های مورد استفاده ۴۰ عدد بود که به عنوان نسل اول، برای ایجاد کیندلینگ مورد استفاده قرار گرفت.

برای مطالعهٔ صرع از مدل‌های آزمایشگاهی مختلفی از جمله مدل کیندلینگ استفاده می‌شود. در این مدل با تحریک مکرر یک ناحیهٔ مغزی به وسیلهٔ محرک الکتریکی و یا شیمیایی که در ابتدا قادر به ایجاد تشنج نیست، در حیوان تشنج ایجاد می‌کنند(۹-۷). در کیندلینگ شیمیایی به کمک مواد شیمیایی مانند PTZ در حیوانات تحت تجربه، تشنج ایجاد می‌کنند.

برای طرز تهیه محلول PTZ، مقدار ۴۵۰ میلی گرم PTZ (تهیه شده از شرکت سیگما) را به دقت وزن کرده و ۲۰ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به آن افزوده، خوب مخلوط می‌کنیم. غلظت محلول حاصل به ۲۲/۵ میلی گرم در سی سی می‌رسد. سپس عمل تزریق را با استفاده از سرنگ‌های ۱ سی سی انجام می‌دهیم.

بعد از کیندل شدن موش‌های نر که در چهار گروه سیس، ترانس، سیس + ترانس و گروه کنترل قرار گرفتند، موش‌های ماده نیز یک ماه قبل از جفت گیری به ۴ گروه تقسیم شدند.

۱-گروه سیس(n=۸)، به غذای این موش‌ها به مدت یک ماه قبل از جفت‌گیری روغن کانولا (کلزا) به مقدار ۳ گرم درصد گرم ماده غذایی استاندارد اضافه شد(۱۰).

[1] - LC-PUFA.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

۲- گروه ترانس(n =۷)، به غذای این موش‌ها به مدت یک ماه قبل از جفت گیری روغن کانولای هیدروژنه (جزئی) به مقدار ۳ گرم درصد گرم ماده غذایی استاندارد اضافه شد.

۳- گروه سیس+ترانس(n=۸)، به غذای این موش‌ها به مدت یک ماه قبل از جفت‌گیری روغن کانولا به علاوه روغن حاوی اسیدهای چرب ترانس، از هر کدام به مقدار۱/۵ گرم درصد گرم ماده غذایی استاندارد اضافه شد.

۴- گروه کنترل(n=۱۰)، به غذای این موش‌ها به مدت یک ماه قبل از جفت‌گیری ماده غذایی استاندارد داده شد.

بعد از زایمان موش‌ها، مطابق گروه مادران، نوزادان (نسل دوم) آنها را به ۴ گروه سیس، ترانس، سیس + ترانس و کنترل تقسیم‌بندی کردیم و زمانی که وزن نوزادان به حدود ۲۰۰ – ۱۵۰ گرم رسید، تزریق با PTZ را در آنها شروع کردیم.

در این تحقیق غذای موش استاندارد تهیه شده از شرکت دام و طیور پارس به عنوان غذای پایه انتخاب و به آن براساس تحقیقات قبلی میزان ۳ گرم در صد گرم روغن کانولا (به عنوان منبع اسیدهای چرب سیس) و یا روغن کانولایی که عمل هیدروژناسیون جزئی بر روی آن صورت گرفته بود اضافه شد(۱۰). روغن کانولا، ۶ درصد اسیدهای چرب اشباع شده و ۹۳ درصد اسیدهای چرب غیر اشباع (MUFA + PUFA) داشته و فاقد اسیدهای چرب ترانس است. ۹۳ درصد این روغن دارای ایزومرهای سیس است(۱۱).

غذای مورد استفاده موش‌های گروه ترانس نیز همان روغن کانولا بود که با استفاده از عمل هیدروژناسیون جزیی در کارخانه روغن نباتی، اسیدهای چرب سیس آن مطابق شکل۲ به ترانس تبدیل شد و برای تغذیه به غذای موش‌های گروه دوم اضافه می‌شد.

به منظور ایجاد کیندلینگ شیمیایی PTZ ۴۵ میلی کرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی هر ۴۸ ساعت یک بار به موش‌ها تزریق شد. شکل ۳ نحوه تزریق PTZ را در موش‌ها نشان می‌دهد. پس از تزریق دارو رفتارهای حیوان برای مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر گرفته شده و پاسخ‌های تشنجی حیوان (مرحله حمله) براساس تحقیقات قبلی(۱۲، ۱۳) به شکل زیر طبقه‌بندی شدند:

مرحله صفر= عدم پاسخ، مرحله اول= انقباض عضلات صورت و گوش‌ها، مرحله دوم= موج انقباضی بدن، مرحله سوم= پرش‌های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا، مرحله چهارم= افتادن به پهلو، مرحله پنجم= افتادن به پشت و حملات عمومی تونیک و کلونیک.

فعالیت‌های تشنجی در طول بیست دقیقه پس از تزریق PTZ ارزیابی شدند. پس از اولین تزریق بعضی از موش‌ها مراحل اول و یا دوم تشنج را از خود نشان دادند، با ادامه تزریقات به تدریج تشنج در موش‌ها پیشرفت کرد و پس از ۱۲ تا ۱۵ بار تزریق دارو تمام موش‌ها مرحله پنجم تشنج را از خود نشان دادند. پس از این که موش‌ها سه بار پیاپی در اثر تزریق PTZ مرحله پنجم تشنج را از خود نشان دادند، به عنوان موش‌های کیندل شده در نظر گرفته شده و تزریق PTZ در آنها متوقف شد.

متغیرهای مورد اندازه‌گیری در این تحقیق عبارت بودند از مرحله حمله، مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان مرحله پنج تشنج را از خود نشان دهد و مدت زمانی که حیوان در مرحله پنجم تشنج بسر می‌برد.

جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از شاخص‌های میانگین و انحراف معیار و آزمون‌های کی اس، تی و آنالیز واریانس استفاده گردید.

نتایج

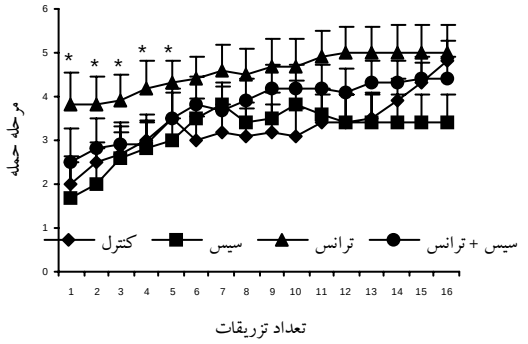
نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که مداومت در تزریق پنتیلن تترا زول سبب پیشرفت کیندلینگ در حیوانات تحت تجربه شده است (نمودار ۱) . همان طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود از نظر مراحل حمله اختلاف معنی‌داری وجود دارد. گروه سیس تا مرتبه دوازدهم تزریق روند رو به رشد و بعد از آن مرحله یکنواختی را طی کرده است (نوع مراحل حمله مشابه یکدیگر بوده است). گروه

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

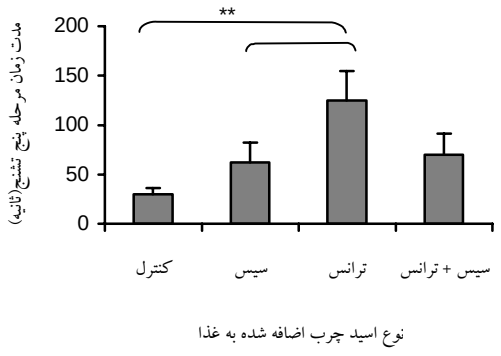
کنترل تقریباً روند رو به افزایشی را نشان داده است. گروه سیس + ترانس نیز تا مرحله دهم تزریق روند رو به رشدی داشته و بعد از آن به مرحله یکنواختی رسیده است. اما در گروه ترانس شدت تشنج از نظر مراحل حمله شدیدتر بوده است و در کل اختلاف معنی‌داری را با سایر گروه‌ها نشان داده است .

رابطه مصرف اسیدهای چرب با مدت زمانی که حیوان در مرحله پنج تشنج به سر می‌برد (نمودار۲) نشان دهنده آن است که میانگین و انحراف معیار گروه‌ها به ترتیب؛ گروه کنترل : ۶/۲ ± ۳۰ ثانیه، گروه سیس: ۲۰ ± ۶۲ ثانیه، گروه ترانس: ۳۰ ± ۱۲۵ ثانیه و گروه سیس + ترانس: ۲۱ ± ۷۰ ثانیه است. در بین گروه‌ها از این نظر اختلاف معنی‌داری وجود دارد. بدین معنی که بین گروه ترانس و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری($p<۰/۰۱$) وجود داشته ، بین گروه سیس و ترانس نیز تفاوت معنی‌داری($p<۰/۰۵$) مشاهده شده است. بین گروه‌های سیس + ترانس با سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید. این نمودار حاکی از آن است که در گروه مصرف کننده اسیدهای چرب ترانس شدت تشنج از نظر مدت زمانی که در این حالت به سر برده‌اند، از تمام گروه ها بیشتر بوده است.

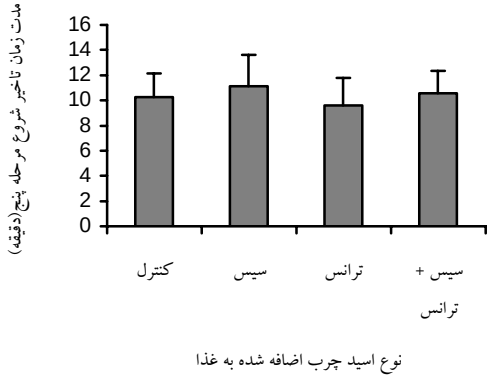
رابطه مصرف اسیدهای چرب با مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان به مرحله پنج تشنج برسد (نمودار ۳)، نمایان گر آن است که میانگین و انحراف معیار گروه‌ها به ترتیب؛ گروه کنترل: ۱/۹ ± ۱۰/۲۵ دقیقه، گروه سیس: ۲/۵ ±۱۱/۱دقیقه، گروه ترانس: ۲/ ۲± ۹/۶ دقیقه و گروه سیس + ترانس: ۱/ ۸ ± ۱۰/۵۶ دقیقه است. از این حیث تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها دیده نمی‌شود. در گروه سیس میانگین مدت زمانی که طول کشیده تا حیوان به مرحله پنج تشنج برسد، نسبت به بقیه گروه‌ها بیشتر بوده است. بعد از این،گروه سیس + ترانس و گروه کنترل و نهایتاً گروه ترانس بوده است. این نمودار نشان گر آن است که گروه سیس مدت زمان بیشتری صرف کرده است تا دچار تشنج گردد.



نمودار ۱. اثر تجویز خوراکی اسید های چرب در سه گروه مداخله و گروه کنترل، در موش های نر و ماده قبل از حاملگی بر روی تکامل مرحله حمله نسل بعد



نمودار ۲. اثر تجویز خوراکی اسید های چرب در سه گروه مداخله و گروه کنترل، در موش های نر و ماده قبل از حاملگی بر روی تکامل مرحله حمله نسل بعد برمدت زمانی که حیوان در مرحله پنج تشنج بسر می برد(*= p<0.05, **= p<0.01)



نمودار ۳. اثر تجویز خوراکی اسید های چرب در سه گروه مداخله و گروه کنترل، موش های نر و ماده قبل از حاملگی بر روی تکامل مرحله حمله نسل بعد. برمدت زمانی که طول می کشد تا حیوان به مرحله پنج تشنج برسد

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که مصرف هر یک از اسیدهای چرب سیس و ترانس به تنهایی و مخلوطی از این دو نوع اسید چرب در کیندلینگ ایجاد شده به روش شیمیایی با تزریق پنتیلن تترا زول، هم سبب تعدیل متغیر های تشنج شده و هم اختلاف معنی‌داری را در بین گروه‌ها ایجاد کرده است.

در بین ارگان‌های مختلف اهمیت مصرف اسیدهای چرب، (به خصوص خانواده امگا۳) به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. کمبود آلفا- لینولنیک اسید(امگا ۳ ۳: ۱۸) موجب تغییرات ساختمانی و عملکردی غشاء می‌شود. این پدیده در مدل‌های حیوانی و اطفال انسان مورد بررسی قرار گرفته است. در حقیقت بعد از بافت چربی، مغز غنی ترین منبع لیپید ها محسوب می‌شود. عمده ترین نقش چربی، شرکت در ساختمان غشاء است.

فعال شدن کانال‌های پتاسیم در سلول‌های عصبی کشت داده شده از ناحیه مزانسفالیک و هیپوتالا موس مغز موش‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. مصرف اسید آراشیدونیک در حد غلظت ۵۰- ۵ میکرو مول مورد استفاده قرار گرفته و نشان داده که می‌تواند موجب باز کردن سه نوع از کانال‌های وابسته به ولتاژ گردد. اسید آراشیدونیک کانال‌های پتاسیمی را در سلول‌هایی که در معرض مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز و لیپو اکسیژناز (نظیر ایندومتاسین) قرار گرفته‌اند، به طور مستقیم فعال می‌کند. اسیدهای چرب غیر اشباع دیگری نظیر، لینو لئیک و لینولنیک و دوکوزا هگزا انوئیک اسید (DHA) نیز دارای این خاصیت هستند، اما اسیدهای چرب اشباع شده نظیر : میریستیک، پالمیتیک و استئاریک، رابطه معکوسی با بازکردن هر سه نوع کانال‌های پتاسیم از خود نشان دادند(۱۴). در حالی که تحقیقات پلینگ و همکاران نتایج دیگری را به دست داد. بدین شرح که با توجه به این که اسیدهای چرب خانواده امگا۳ نظیر، DHA با غلظت زیادی در غشاء سلول‌های عصبی وجود دارد، DHA یک مهار کننده نهانی دپولاریزاسیون فعال شده در اثر جریان یافتن پتاسیم (K^+) می‌باشد. DHA ممکن است به صورت یک پیامبر موضعی عمل نموده و به طور انتخابی موجب فعال کردن بعضی از کانال‌های وابسته به ولتاژ K^+ شود(۱۵).

از طرف دیگر تحقیقات بر روی سلول‌های کشت داده شده نورون‌های هیپوکامپوس نشان داده که مصرف اسیدهای چرب بلند زنجیر از خانواده سیس، گیرنده‌های کائینات (داروی مولد صرع) را مهار می‌کنند.

مصرف DHA و اسید آراشیدونیک، لینولئیک و لینو لنیک در حد غلظت ۵۰ میکرومول موجب مهار عمل گیرنده‌های کائینات شده در حالی که مهار این گیرنده‌ها توسط لینولن الائیدیک و لینو الائیدیک اسید (که هردو اسیدهای چرب ترانس هستند)، به طور معنی‌داری ضعیف‌تر بود و در مصرف تمام اسیدهای چرب اشباع شده، فعالیتی از خود نشان ندادند(۱۶). کانال‌های پتاسیمی TREK-1 و TRAAK توسط اسید آراشیدونیک باز می‌شوند. اسید آراشیدونیک به طور مستقیم وارد عمل شده و با اثر بر روی پروتئین‌های کانال یا غشای دو لایه موجب بازکردن کانال‌های پتاسیم می‌شود. این مسئله از نظر تنظیم عملکرد سیناپسی نقش مهمی را به عهده دارد(۱۷). مشابه این نتیجه را پاتل و همکاران نیز به دست آوردند(۱۸). سیبانگرت و همکاران، نتیجه جالب دیگری به دست آوردند، بدین معنی که مصرف اسید آراشیدونیک در حد ۱۰-۳ میکرومول، به طور زود گذر موجب مهار به جریان افتادن سدیم می‌گردد(۱۹). رابطه بین شرکت DHA در ساختمان فسفولیپیدهای غشاء به دو شکل In Vitro و In Vivo مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعات In Vitro که بر روی سلول‌های کشت داده شده استریاتوم انجام گرفته نشان داده شده است که بعد از تجویز اسید آراشیدونیک، کانال‌های سدیمی حساس به ولتاژ مهار شده و سلول هیپر پلاریزه می‌گردد. این تغییرات موجب کاهش ترشح میانجی‌های عصبی و کاهش تولید پتانسیل‌های عمل در نورون‌ها می‌شود و در نتیجه اثرات مشابهی نظیر عملکرد فنی توئین و

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

کاربامازپین (دو نوع داروی ضد صرع) در سرکوب فعالیت نورون‌ها ایجاد می‌کند(۲۰). اسیدهای چرب غیر اشباع به خصوص خانواده امگا ۳ موجب جلوگیری از به جریان افتادن Na^+ و Ca^{++} در ناحیه سلول‌های عصبی هیپوکامپوس در موش‌ها می‌شود. با این عمل، آستانه تحریک الکتریکی با استفاده از به کارگیری مدل تحریکی کورتیکال در موش‌ها، افزایش میابد(۲۱). تعداد زیادی از اسیدهای چرب فعالیت کانال‌های یونی ویژه‌ای را بدون استفاده از راه‌های متابولیکی انرژی تنظیم می‌کنند. به نظر می‌رسد که اسیدهای چرب، تنظیم کانال‌ها را به طور مستقیم به عهده دارند و تنظیم عملکرد آنزیم‌های خاصی را به عهده داشته و با تشکیل رده جدیدی از پیامبرهای اولیه و ثانویه، برروی کانال‌های یونی اثر می‌گذارند(۲۲). موس نیز بر این باور است که مدولاسیون کانال‌های یونی توسط اسید آراشیدونیک صورت می‌گیرد(۲۳). ژیائو و همکاران گزارش کرده‌اند که اسیدهای چرب غیر اشباع با پیوند دوگانه متعدد از خانواده امگا۳ سبب کاهش تحریک پذیری و ایجاد هیپر پلاریزاسیون در نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌گردد در حالی که اسید اولئیک که فقط یک پیوند دو گانه دارد تحریک پذیری غشاء را در ناحیه نورون‌های CA1 تغییر نمی‌دهد(۲۴). تمام تحقیقاتی که در بالا به آن اشاره شد دلایل مناسبی در جهت نقش مثبت مصرف اسیدهای چرب با ایزومری سیس را، در بالا بردن آستانه تحریک و در نتیجه درمان صرع ارائه می‌دهد.

نقش اسیدهای چرب و اهمیت آنها در سیستم عصبی مورد تایید همگان است . رابینوویتز و همکاران اثرات کاربامازپین (CBZ) را به عنوان یک داروی ضد صرع با مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع مورد مقایسه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که موش‌هایی که توسط PTZ کیندل شده بودند، در گروهی که از اسیدهای چرب غیر اشباع استفاده کرده بودند، کنترل بهتری از تشنج از خود نشان دادند(۲۵). DHA و AA عمده‌ترین اجزای تشکیل دهنده غشاء سلول‌های مغز و شبکیه بوده و بر روی سیالیت غشاء، تاثیر دارند(۲۶). تعادل حیاتی اسیدهای چرب در اختلالات عصبی بهم می‌خورد(۲۸). در مطالعات حیوانی نشان داده شده که مصرف مکمل‌های اسیدهای چرب امگا۳ موجب تغییراتی در عملکرد ایمنی و خواص ساختمانی در مغز، ازجمله سیالیت غشاء عصبی می‌شود. تهیه نسبتی از اسیدهای چرب امگا۶/امگا۳ موجب تغییر آستانه تحریک تشنج، بعد از مصرف داروهای ایجاد کننده صرع گردید. این مطالعات نشان داده که تشنج موجب کاهش عملکرد ناحیه هیپو کامپوس مغز می‌شود(۳۱-۲۸). اعتقاد بر این است که اسیدهای چرب امگا۳، محافظ سیستم عصبی بوده و باعث پایداری آنها می‌شود. PUFA به طور مستقیم برروی غشا ء عصبی اثر می‌گذارد. این اسیدهای چرب ممکن است فعالیت‌های گوناگونی در مغز انسان داشته باشد که در مسیر درمان صرع قرار گیرد(۳۲). مطالعات حیوانی که در آن از مکمل‌های تغذیه‌ای اسیدهای چرب بلند زنجیر امگا۳ نظیر EPA (ایکوزا پنتا انوئیک اسید) و DHA (دوکوزا هگزا انوئیک اسید) جهت درمان غیر دارویی صرع استفاده شده است، نشان داده که اسیدهای چرب امگا۳ موجب افزایش آستانه تحریک تشنج شده و میانجی‌های التهابی را که در صرع افزایش میابد، کاهش می‌دهد. مکمل کردن موجب افزایش چشم‌گیر غلظت‌های EPA و DHA گردید و یک کاهش دو جانبه نیز در مورد غلظت‌های اسید آراشیدونیک و اسید لینولئیک بوجود آورد. بعضی از محققین اعتقاد دارند که لازم است مطالعات گسترده‌تری نیز در زمینه نسبت‌های متفاوت به کار برده شده از اسیدهای چرب امگا۳، افزایش زمان درمان و استفاده از نمونه‌های بزرگ‌تر، انجام شود(۳۳). مطالعات انجام شده در محیط In vitro با استفاده از اسیدهای چرب از خانواده امگا۳ نشان داد که این ترکیب، صرع ایجاد شده توسط PTZ را در ناحیه نورون‌های هیپو کمپ مهار می‌کند(۳۴). گیرون و همکاران اثرات کوتاه مدت اسیدهای چرب را بر روی ترکیبات مغز موش‌ها مورد بررسی قرار دادند، تفاوتی از نظر مقدار اسیدهای چرب اشباع SFA و MUFA در بین گروه‌ها وجود نداشت. به

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

مقدار زیادی نیز PUFA از جمله اسید آراشیدونیک، در رژیم غذایی آنها قرار گرفت، ولی هیچ گونه اثری از نظر مقداری در غشای مغز حیوانات مشاهده نشد. آنها به این نتیجه رسیدند که در کوتاه مدت مغز نمی‌تواند ترکیب اسیدهای چرب خود را تغییر دهد(۱۰). شلانگر و همکاران، به این نتیجه رسیدند که مصرف اسیدهای چرب امگا۳ برای تخفیف دادن علایم و نشانه‌های تشنج در بیماران صرعی، سودمند است(۳۵).

نکته قابل بحث دیگر در این تحقیق تفاوت معنی‌دار عملکرد اسیدهای چرب سیس و ترانس بر روی روند کیندلینگ ایجاد شده در نوزادان موش‌ها بود (گروهی که از غذای ترانس استفاده کرده بودند مدت زمان بیشتری در حالت تشنج بسر بردند)، به عبارت دیگر مصرف اسیدهای چرب ترانس در مقایسه با سیس اثرات شدیدتری در ایجاد کیند لینگ داشته است که دلایل آن را می‌توان به شرح زیر توجیه نمود:

ایزومرهای ترانس اسید اولئیک و اسید لینو لئیک که در روغن‌های هیدروژنه شده گیاهی و گوشت‌ها وجود دارند، اثرات بدی بر رشد و تکامل دارند زیرا باعث مهار عمل اشباع زدایی اسید لینولئیک و آلفا – لینو لنیک اسید به اسید آراشیدونیک و DHA می‌شوند(۳۸-۳۶). بحث‌های انجام شده در بالا نیز نشان‌گر دو مطلب است: اسیدهای چرب ترانس به راحتی از طریق مادر به نوزاد منتقل می‌شوند، حالت رقابت بین ایزومرهای سیس و ترانس وجود دارد. در تحقیقی که ما بر روی نوزادان موش‌ها انجام دادیم می‌توانیم مطمئن باشیم که اسیدهای چرب سیس و ترانس خورده شده توسط موش‌های مادر به نوزادان نیز منتقل شده است و عملکرد متفاوتی را در مقایسه با مصرف اسیدهای چرب سیس بر روند کیندلینگ ایجاد نموده است.

نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز اسیدهای چرب سیس و ترانس بر روی کیندلینگ ایجاد شده توسط پنتیلن تترازول در نسل دوم موش‌هایی که قبلاً کیندل شده‌اند، تاثیر داشته است. به این صورت که گروهی که از اسیدهای چرب ترانس استفاده کرده بودند، نسبت به گروه استفاده کننده از اسیدهای چرب سیس حالت شدیدتر تشنج و مدت زمان بیشتر ابتلا به تشنج را نشان داده‌اند.

تشکر و قدردانی

این طرح با استفاده از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شده که نهایت همکاری را مبذول داشته‌اند. پژوهشگران بدین وسیله مراتب امتنان و قدردانی خود را اعلام می‌نمایند.

منابع

1. WHO. Global campaign against epilepsy (2005). Atlas epilepsy care in the world. Geneva: WHO;2005. p.21.
2. Cunnane S, Musa K, Ryan M. Potential role of PUFA in seizure protection achieved with ketogenic diet. Prostaglandins, Leukotrienes, Essential fatty acids 2002; 67: 131-135.
3. Vreugdenhill M, Bruehl C, Voskuyl RA, Kang JX, Leaf A, Wadman WJ. PUFAs modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93: 12559- 12563.
4. Poling J, Vicini, S, Rogawski MA, Salem N Jr. DHA block of neuronal voltage- gated k^+ channels: subunit selective antagonism by zinc. Neuropharmacology1996; 35: 969-982.
5. Sortirios K, Mc Bain C. Arachidonic acid inhibits transient potassium currents and broadens action potentials during electrographic seizures in hippocampal pyramidal and inhibitory interneurons. The J of Neurosci 1997; 17(87): 3476- 87.
6. Horimoto N, Nabekura J, Ogawa T. Arachidonic acid activation of potassium chanells in rat visual cortex neurons. Neurosci 1997; 77: 661-671.
7. Barat SA, Abdel-Rahman MS. Cocaine and lidocaine in combination are synergistic convulsants. Brain Res 1996; 742: 157-162.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

8. Ebert U, Rundfeldt C, Losher W. Development and pharmacological suppression of secondry afterdischarges in the hippocampus of amygdala-kindled rats. Eur J Neurosci 1995; 17: 732-741.
9. Alasvand Zarasvand M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Palizvan MR. Anticonvulsant effect of bilateral injection of N6-cyclohexyladenosine into the CA1 region of the hippocampus in amygdala-kindled rats. Epilepsy Res 2001; 47: 141-49.
10. Giron M, Criado D, Lara, Suarez LA. The short term effect of dietary fats on the brain faty- acid composition in rats. Arch Physiol Biochem 1995;103: 123-6.
11. United States department of agriculture. Agricultural Hand Book No 8-4 and Nutrition Information Service . Washington DC:United States department of agriculture;1979.
12. Bough KJ, Matthews PJ, Eagles DA. A ketogenic diet has different effects upon seizure induced by maximal electroshock pentylentetrazole infusion .Epilepsy Res 2000; 38: 105-14.
13. Palizvan MR, Fathollahi Y, Semnanian S, Hajezadeh S. Differential effects of pentylenetetrazol-kindling on long-term potentiation of population excitatory postsynaptic potentials and population spikes in the CA1 region of rat hippocampus. Brain Research 2001;898: 82 -90.
14. Kim D, Saladek CD, Aguado- velasco C, Mathiasen JR. Arachidonic acid activation of a new family of K^+ channels in cultured rat neuronal cells. J Physiol 1995; 484: 643-60.
15. Poling JS, Vicini S, Rogawski MA, Salem NJr. Docosa hexaenoic acid block of neuronal voltage – gated K^+ channels : Subunit selective antagonism by zinc. Neuropharmacology1996; 35: 969-82.
16. Wilding TJ, Chai YH, Huethner JE. Inhibition of rat neuronal kainite receptors by cis unsaturated fatty acids. J Physiol1998; 513 : 331-9.
17. Maingret F, Patel AJ, Lesage F, Lazdunski M, Honore E. Lysophospholipids open the two – pore domain mechano- gated K^+ channels TREK-1 and TRAAK. J Biol Chem2000; 275: 10128-33.
18. Patel AJ, Lazdunski M, Honore E. Lipid and mechano- gated 2P domain K^+ channels. Curr Opin Cell Biol 2001; 13: 422-8.
19. Seebungkert B, Lynch JW. Effects of by poly unsaturated fatty acids on voltage-gated K^+ and Na^+ channels in rat olfactory receptor neurons. Eur J Neurosci 2002; 16: 2085-94.
20. Rho JM, Sanker R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. Epilepsia 1999; 40: 1471- 1483.
21. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE, Voskuyl RA. Functional and electrophysiologic effects of polyunsaturated fatty acids on exictable tissues: heart and brain. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999; 60: 307-12.
22. Ordway RW, Singer JJ, Walsh JV Jr. Direct regulation of ion channels by fatty acids. Trends Neurosci 1991;14: 405.
23. Meves H. Moudulation of ion channels by arachidonic acid .Prog Neurobiol 1999;43: 175-86.
24. Xiao Y, Li X. PUFA modify mouse Hippocampal neuroexitability during exitotoxic or convulsant stimulation. Brain Res 1999; 846(1): 112-21.
25. Yeshiva S. Omega-6/omega-3 ratio and brain – related functions. World Rev Nutr Diet 2003; 92: 36-56.
26. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. AJCN 2000; 71(1):171S-175S.
27. Watkins PA. Brain uptake and utilization of fatty acids: applications to peroxisomal biogenesis diseases. J Mol Neurosci 2001;16(2-3): 87-92.
28. De Feo MR, Mecarelli O, Palladini G, Ricci GF. Long-term effects of early status epilepticus on the aquistion of conditioned avoidance behavior in rats. Epilepsia1986; 27: 486-82.
29. Becker A, Braun H, Schroder H, Grecksch G, Hollt V. Effect of enadoline on the development of pentylenetetrazol kindling learning performances and hippocampal morphology. Brain Res 1999;823: 191-7.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

30. Ruthrich H, Grecksch G, Krug M. Effecfs of piracetam on pentylenetetrazol- kindling development, hippocampal potentiation phenomena and kindling induced learning deficit. Arch Pharmacol 1999; 360: 413-20.
31. Rossler AS, Schroder H, Dodd RH, Chapoutheir G, Grecksch G. Benzodiazepine receptor inverse agonist –induced kindling of rats learning and glutamate binding. Pharmacol Biochem Behav 2000; 67: 160-75.
32. Yehuda S, Rabinovitz S, mostofsky DI. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. J Neurosci Res 1999; 56: 565- 70.
33.Yuen AW. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy: A randomized trail. Epilepsy Behav 2005; [Epub ahead of print].
34. Fraser DD, Hoehn K, Weiss S, MacVicar BA. AA inhibits sodium currents and synaptic transmission in cultured striatal neurons. Arch Physiol Biochem1993;103: 123-6.
35. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. Epilepsia 2002; 43: 103.
36. Stafstorm CE. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options the menu. Epilepsy Curr 2004;4(6) 215-222.
37. Koletzko B. Trans fatty acids may impair biosynthesis of LC- PUFAs and growth in man. Acta Pediatr1992; 81: 302-306.
38. Van Houwelingen AC, Couet C, Cuadrado C, Kafatos\ A, Stanley J, Van Poppel G. Trans fatty acids in bakery products from 14 European countries: Transfer study. J Food Comp and Anal 1994;11:161-169.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 21:24 +0330 on Saturday November 18th 2017

Comparison the effects of dietary administration of isomeric fatty acids on chemical kindling in second generation of Wistar kindled rats

Mahdavi R[1]*, Razavieh S[2], Nakhai MR[3], Palizvan MR[4]

Abstract

Introduction: Impressive researches demonstrate the importance of essential fatty acids for many physiological and behavioral mechanisms in both humans and animals. Essential fatty acids must be supplied via the diet. In this study we assessed the dietary effects of cis and trans fatty acids on seizures induced by Pentylenetetrazol (PTZ) in rats.

Materials and Methods: In this experimental study animals were divided into four groups. In the three case groups; cis, trans or cis+trans fatty acids were added to the standard food of rats and in control group only standard food was dietary administrated. After one month, kindling was established in rats with PTZ in subconvulsive dose (45mg/kg i.p.). Convulsing activities were monitored for 20 min. Five stages of convulsing activities were observed. If after three consecutive sessions the animal was in the fifth stage, it was considered as a kindled animal. Data was analyzed using K-S, T, Tukey tests and analysis of variance.

Results: Results showed that the convulsion stage in trans group was significantly more than others. Also it was found that duration of the fifth stage in trans group was significantly more than control and cis groups.

Conclusion: Results suggest that, administering sis and trans fatty acids have some effects on PTZ induced kindling in second generation of the rats who were kindled before. More severe seizure and longer duration of seizure was seen in trans group comparing to cis group.

Key words: Pentylenetetrazol, kindling, cis fatty acid, trans fatty acid

*Corresponding author; Email: mahdavirez@hotmail.com

1 - Associate professor of nutrition, nutrition research center, Tabriz University of medical sciences.
2 - Assistant professor of nutrition, Tabriz University of medical sciences.
3 - Assistant professor of nutrition, Arak University of medical sciences.
4 - Assistant professor of physiology, Arak University of medical sciences.