REVIEW ARTICLE

Newest Targets for Anticonvulsant Agents: An Overview

Mehdi Valipour[1],
Hamid Irannejad[2]

[1] PhD Student in Medicinal Chemistry, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 7 , 2018 ; Accepted March 6, 2018)

Abstract

Epilepsy is a neurological condition characterized by recurrent seizures influencing about 1% of the worldwide population. Despite much progress in understanding the pathogenesis of epilepsy, the molecular basis of human epilepsy still remains unclear. Common approaches for pharmacotherapy of epilepsy are still directed towards controlling the symptoms and suppression of seizures. Clinical use of Antiepileptic Drugs (AEDs) is currently limited due to their resistance and central nervous system (CNS)-related adverse effects. Therefore, a major goal in novel antiepileptic drug development is introducing AEDs that act through new molecular targets and those that could also improve seizure control and lower drug-resistance. So, it is necessary to find novel targets with different mechanisms of actions in seizure occurrence. Usually, studies on epilepsy focus on the mechanisms that control neuronal excitatory process in brain but recent attentions almost focus on finding novel targets. This review summarizes several experimental and clinical findings about new targets for epilepsy treatment.

Keywords: epilepsy, new targets, refractory seizure, drug resistance

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (172):188- 206 (Persian).

*** Corresponding Author: Hamid Irannejad -** Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: irannejadhamid@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره ۱۷۲ اردیبهشت سال ۱۳۹۸ (۲۰۶-۱۸۸)

جدیدترین هدف ها برای عوامل ضد تشنج: یک مطالعه مروری

مهدی ولی پور[۱]
حمید ایران نژاد[۲]

چکیده

صرع، یک اختلال نورولوژیک است که با بروز تشنجات مکرر همراه است و حدود ۱ درصد از افراد جامعه را درگیر می‌کند. علی‌رغم پیشرفت های صورت پذیرفته در فهم و شناخت این بیماری، اساس سلولی آن همچنان ناشناخته است. غالب درمان‌های رایجی که برای مقابله با این بیماری انجام می شود، به صورت درمان دارویی به منظور کنترل علائم و فرونشاندن تشنج های ناشی از این اختلال است. استفاده بالینی از داروهای ضد تشنج به دلیل وجود مقاومت‌های دارویی و همین طور بروز عوارض جانبی این داروها طی فرایند درمان همواره با مشکل مواجه بوده است. از این رو تحقیقات بیش تری جهت یافتن داروهایی با اثرات بهتر و همین طور عوارض جانبی و مقاومت های دارویی کم تر ضروری به نظر می رسد. جهت یافتن ویژگی های مذکور، لازم است تارگت های داروی جدیدتر با مکانیسم‌های متفاوت مورد بررسی قرار گیرند. تاکنون تحقیقات صورت پذیرفته برای درمان صرع، عموماً روی کنترل و کاهش فرایندهای تحریکی نورون ها در مغز تمرکز داشته است. اما تحقیقات جدیدتر غالباً روی یافتن تارگت‌های دارویی جدیدتر تمرکز دارند. در این مطالعه، به دلیل اهمیت پژوهش جهت یافتن داروهایی با اثرات بهتر و عوارض کم‌تر، جدیدترین یافته های آزمایشگاهی و درمانی در مورد هدف‌های جدید ترکیبات ضد صرع بحث خواهد شد.

واژه های کلیدی: صرع، هدف های جدید، تشنج مقاوم به درمان، مقاومت دارویی

مقدمه

صرع، یک اختلال نورولوژیک است که از طریق بروز تشنجات مکرر شناخته می شود و حدود یک درصد از افراد جوامع مختلف را درگیر می‌کند(۱، ۲). این اختلال می‌تواند برای همه افراد جامعه در هر سنی اتفاق بیافتد. عدم توازن و تعادل طبیعی بین انتقال دهنده‌های عصبی گلوتامات به عنوان انتقال دهنده تحریکی و گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) به عنوان انتقال دهنده مهاری اصلی مغز، در بسیاری از مواقع سبب بروز تشنج می‌شود(۳). تشنج به دلیل تخلیه الکتریکی شدید نورون‌ها در قسمت قشر مخ رخ می‌دهد. این تخلیه الکتریکی غیر نرمال بسته به این‌که در بخش کوچکی از قشر مخ رخ دهد و یا این‌که نقاط گسترده‌تری را تحت تاثیر قرار دهد، به انواع صرع کوچک (Partial) و صرع بزرگ (Generalized) تقسیم‌بندی می‌شوند(۴). فاکتورها و عوامل مختلفی می‌توانند روی ابتلا به صرع و بروز تشنج تاثیر داشته باشد. اصلی‌ترین و مهم‌ترین عامل ابتلا به بیماری صرع، داشتن زمینه های ژنتیکی در افراد است(۵). علی‌رغم پیشرفت‌های گسترده

مولف مسئول: حمید ایران نژاد– ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: irannejadhamid@gmail.com
۱. دانشجوی دکتری تخصصی شیمی دارویی، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۷/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۷/۷/۳۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۱۲/۱۵

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

در زمینه تولید داروهای جدید جهت درمان صرع، فقط حدود ۷۰ درصد بیماران می‌توانند از اثرات مفید این داروها جهت درمان بیماری خود بهره ببرند وبیماری حدود ۳۰ درصد از افراد مبتلا با روش‌های کنونی و داروهای موجود قابل درمان نیست(۶). از این رو انجام تحقیقات و بررسی‌های بیش‌تر در این زمینه جهت یافتن داروهای موثرتر ضروری به نظر می‌رسد. عمده‌ترین استراتژی‌های درمان صرع تاکنون حول سه هدف کلی بوده است: الف) محدود سازی فرایندهای تحریکی مغز از طریق بلاک گیرنده‌های آمینو اسیدهای تحریکی (آسپارتات و گلوتامات) و همین‌طور مسدودسازی کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، ب) تقویت فرآیندهای مهاری از طریق تقویت جریان گابا به عنوان انتقال دهنده عصبی اصلی مهاری مغز، ج) تثبیت نورون‌های بخش تالاموس مغز از طریق مسدود کردن کانال‌های کلسیمی نوع T[1](۷). به دلیل عدم کارایی کافی داروهای موجود در پوشش دادن همه نیازهای بیماران مبتلا به صرع و از طرفی وجود مقاومت‌های دارویی نسبت به داروهای ضدتشنج، دانشمندان در تحقیقات جدیدتر به دنبال یافتن هدف‌های دارویی جدیدتر جهت درمان بهتر بیماری صرع هستند. به دلیل اهمیت تحقیق جهت یافتن داروهای موثرتر با عوارض جانبی کم‌تر، در این تحقیق خلاصه‌ای از مهم‌ترین پژوهش‌های اخیر در جهت یافتن تارگت‌های بالقوه ترکیبات ضد تشنجی بررسی شده است.

بحث

تاثیرات رژیم غذایی بر روی صرع

از رژیم‌های غذایی و مکمل‌های سالم به طور گسترده برای پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف مربوط به سیستم عصبی مرکزی استفاده می‌شود(۱۱-۸). شواهد کافی مربوط به تاثیر مکمل‌های غذایی مانند ویتامین‌ها (۱۵-۱۲) و اسیدهای چرب امگا ۳ (۱۸-۱۶) برای پیشگیری یا بهبود بیماری‌های عصبی وجود دارد. همچنین ثابت شده است که مکمل‌های خوراکی غنی از ریبوفلاوین(۱۹) و منیزیم(۲۱،۲۰) در پیشگیری یا درمان برخی بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی مثل میگرن موثر هستند. برخی از مطالعات دیگر از تاثیر برخی از رژیم‌های خاص غذایی مانند رژیم غذایی کتوژنیک[2] در کاهش میزان بروز تشنج در افراد صرعی حکایت دارند(۲۲-۲۴). رژیم غذایی کتوژنیک از دهه ۱۹۲۰ به عنوان درمان برای صرع به صورت جدی استفاده می‌شود(۲۵). این رژیم غذایی حاوی مقدار بالای چربی (۹۰ درصد) و مقادیر کم پروتئین و کربوهیدرات است.

کاربرد گیاهان دارویی در درمان بیماری صرع

داروهای ضد صرعی که به صورت کاملاً شیمیایی تولید می‌شوند، گاهی می‌توانند سبب بروز عوارض جانبی شدید شوند و زندگی بیمار را تهدید کنند. در طب سنتی از جمله طب سنتی ایران، داروهای گیاهی برای قرن‌ها برای درمان تشنج استفاده شده است. در سالیان اخیر نیز اثرات ضد صرعی برخی از گیاهان دارویی از جمله گیاه شوید(۲۶)، گل بنفشه(۲۷)، آویشن(۲۸)، گیاه تاتوره(۲۹)، رازک(۳۰)، مشگک(۳۱) و پونه کوهی(۳۲) مورد بررسی قرارگرفته است که نتایج این تحقیقات حاکی از اثرات قابل توجه گیاهان مورد بررسی بوده است.

برخی مکانیسم های کلی دخیل در بیماری صرع

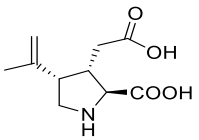
برخی مطالعات گزارش داده اند که آسیب دیدن سد خونی مغزی[3] (BBB) می‌تواند احتمال بروز تشنج را افزایش دهد(۳۳). از عواملی که می‌توانند سبب تخریب سد خونی مغزی شوند، لکوسیت‌ها[4] هستند(۳۵،۳۴). لکوسیت‌ها در واقع گلبول‌های سفید خون دارای هسته و میتوکندری هستند که می‌توانند به روش آمیبی حرکت کنند. لکوسیت‌ها می‌توانند با فشار از منافذ موجود در دیواره مویرگ‌ها عبور کرده و به سمت کانون‌های عفونی بدن بروند(۳۶). همچنین مشخص شده است که

1. T-type calcium channels

2 Ketogenic Diet
3. Blood-Brain Barrier (BBB)
4. leukocyte

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

برخی موتاسیون‌های ژنتیکی می‌توانند از طریق اثر روی کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ[1] سبب بروز برخی از تشنج‌های فامیلی[2] شوند(۳۷). کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ از طریق تنظیم پتانسیل غشایی نورون‌ها، می‌توانند باعث کنترل فرایندهای تحریکی نرمال در مغز شوند. بروز برخی از موتاسیون‌ها در این کانال‌ها می‌تواند باعث اختلال در عملکرد طبیعی آن‌ها شده، از این رو ممکن است تشدید فرایندهای تحریکی و به دنبال آن تشنج اتفاق بیافتد(۴۰-۳۸). مطالعات دیگری نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو[3] می‌تواند یکی از عوامل مهم کمک‌کننده به بروز تشنج باشد(۴۳-۴۱). حد واسط‌های رادیکالی که در فرآیند استرس اکسیداتیو تولید می‌شوند، می‌توانند نقش به‌سزایی در بروز تشنج داشته باشد(۴۲). مطالعات صورت گرفته در این رابطه نشان داده‌اند ترکیبات آنتی‌اکسیدان می‌توانند دارای اثرات مفید در درمان برخی از تشنج‌ها به خصوص تشنج‌های ناشی از کاینیک اسید[4] باشند(۴۴). کاینیک اسید (تصویر شماره ۱) آنالوگ انتقال‌دهنده عصبی تحریکی گلوتامات و آگونیست قوی گیرنده‌های گلوتاماتی است(۴۵).



تصویر شماره ۱: ساختمان شیمیایی کاینیک اسید

کاینیک اسید برای القای تشنج‌های لیمبیک مورد استفاده قرار می‌گیرد(۴۶). این ترکیب در دوزهای کم منجر به ایجاد فعالیت تشنجی در هیپوکمپ می‌شود(۴۷). شاید مهم‌ترین دسته هدف‌های دارویی ترکیبات ضد تشنج و ضد صرع که از دیرباز تحقیقات مختلفی روی آن‌ها شده است، کانال‌های یونی باشند(۴۸). این هدف‌های معروف، خود به دو دسته کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ (کانال‌های سدیمی،کلسیمی، پتاسیمی، کلری) و کانال‌های یونی وابسته به لیگاند تقسیم‌بندی می‌شوند. کانال‌های یونی وابسته به لیگاند خود به دو زیر دسته طبقه بندی می‌شوند: زیر دسته اول گیرنده‌های سیس لوپ[5] هستند که شامل گیرنده‌های $GABA_A$، گلایسین[6]، گیرنده‌های نیکوتینی[7]، کولینرژیک[8] و سروتونینی[9] می‌باشند. زیر دسته دوم گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات[10] هستند که خود شامل گیرنده‌های AMPA[11]، NMDA[12] و کاینیت[13] می‌باشند(۴۹). با وجود همه پیشرفت‌هایی که در رابطه با شناخت مکانیسم‌های دخیل در بروز تشنج صورت گرفته است، به دلیل عدم کارایی کافی داروها و همچنین بروز مقاومت‌های دارویی در بسیاری از بیماران مبتلا به صرع نسبت به داروهای موجود، دانشمندان به دنبال یافتن هدف‌های دارویی جدیدتر جهت درمان بهتر بیماری صرع هستند. برای مثال تحقیقات جدید نشان می‌دهند که التهابات مغزی یکی از فاکتورهای مهم در بروز تشنج است(۵۳-۵۰). از این رو هدف‌های مرتبط با التهاب مانند IL-1β[14] و TGF-α[15] می‌توانند گزینه‌های جذابی جهت یافتن داروهای موثر جدید در اختلال صرع باشند. از دیگر هدف‌های جدید در بیماری صرع، mTOR[16] است. mTOR یک آنزیم کینازی از خانواده پروتئین کینازها است که در بسیاری از فرایندهای سلولی از جمله فعالیت‌های مرتبط با بروز تشنج نقش دارد(۵۴). کوترانسپورترهای دو کاتیونی-کلری[17] (NKCC) نیز به دلیل اثراتی که روی جریان انتقال دهنده عصبی GABA دارند، می‌توانند به عنوان یکی از هدف‌های بالقوه در درمان صرع مطرح باشند. یکی از مهم‌ترین مشکلات در درمان صرع، بروز مقاومت دارویی در افراد مبتلا

1. Voltage gated ion channels
2. Familial seizures
3. Oxidative stress
4. Kainic acid

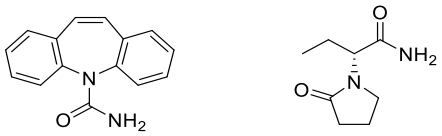
5. Cysloop receptors
6. Glycine receptors
7. Nicotinic receptors
8. Cholinergic receptors
9. 5-HT3 receptors
10. Glutamate ionotropic receptors
11. α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
12. N-methyl-D-aspartate receptor
13. Kainite receptors
14. Interlukin-1β
15. Transforming Growth Factor β
16. Mammalian Target of Rapamycin
17. Na-K-2Cl cotransporter

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

است(۵۵). از این رو شناخت عواملی که مرتبط با بروز مقاومت‌های دارویی هستند مثل P-gp[1] به عنوان یک هدف ضرورت دارد. هدف‌های جدید دیگری مثل HCN[2] و کانال‌های یونی وابسته به لیگاند نوع Kv7 نیز وجود دارند که سعی داریم در این مقاله مطالعات انجام شده پیرامون هرکدام از آن ها را به صورت خلاصه مورد بررسی قرار دهیم.

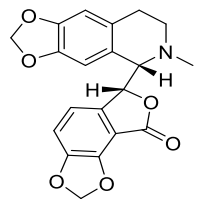
هدف های مرتبط با التهاب

اخیراً برخی از ترکیبات با مکانیسم اثر ضد التهابی در درمان صرع مورد بررسی قرار گرفته اند(۵۸-۵۶). البته در گذشته نیز مشخص شده بودکه برخی از داروهای معروف ضدتشنج مثل کاربامازپین[3] و لوتیراستام[4] (تصویر شماره ۲) دارای اثرات ضد التهابی هستند(۶۲-۵۹).



تصویر شماره ۲: ساختار شیمیایی کاربامازپین و لوتیراستام

از آن‌جایی که مشخص شده است، التهابات مغزی می‌توانند سبب افزایش بروز تشنج شوند، واسطه های التهابی می‌توانند به عنوان تارگت‌های بالقوه در درمان تشنج مورد توجه قرار بگیرد. یکی از واسطه های التهابی مهم در التهاب اینترلوکین-۱بتا (IL-1β)[5] است. در برخی از پژوهش‌های صورت پذیرفته در مورد تشنج، مشاهده شده در هنگام بروز تشنج در آستروسیت[6]ها و میکروگلیا[7] IL-1β تولید و آزاد می‌شود(۶۳). آستروسیت، یاخته‌ای گلیایی و ستاره‌ای شکل بوده و وظیفه آن حفاظت و تغذیه یاخته های عصبی است(۶۴). میکروگلیاها نیز یاخته‌هایی کوچک غیر عصبی و میان بافتی با منشأ میان پوستی هستند که بخشی از ساختار حمایتی دستگاه عصبی مرکزی را تشکیل می‌دهد(۶۵). به‌دلیل آزادسازی IL-1β، سلول‌های اندوتلیال سد خونی مغزی دچار التهاب می‌شوند. از این رو فعال‌سازی گیرنده‌های IL-1β در گلیا و نورون‌ها، در التهاب مغز دخیل هستند(۶۶). فعال شدن سیگنالینگ این گیرنده‌ها باعث تشدید تشنج‌های القا شده توسط کاینیک اسید و بیکوکولین[8] می‌شود(۶۷). بیکوکولین (تصویر شماره ۳) یک آلکالوییید است که فقط برای مطالعات آزمایشگاهی کاربرد دارد. این ترکیب آنتاگونیست GABA است و ازطریق مسدود کردن گیرنده $GABA_A$ باعث ایجاد فعالیت تشنجی می‌شود(۶۸).



تصویر شماره ۳: ساختار شیمیایی بیکوکولین

در مطالعات گذشته مشخص شده که آنزیم‌های موثر بر روی IL-1β یعنی آنزیم‌های ICE[9] و Caspase1 می‌توانند سبب تغییر IL-1β از حالت فعال به غیر فعال شوند(۶۹). بنابراین مهارکننده‌های آنزیم‌های ICE و Caspase1 به دلیل اثراتی که روی کاهش فرایندهای التهابی در مغز دارند، می‌توانند به عنوان هدف‌های بیماری صرع مورد توجه قرار گیرند. بر همین اساس برخی از مطالعات نشان داده‌اند که مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم‌های ICE و Caspase1 اثرات خوبی در مهار تشنج دارند(۷۱،۷۰).

برخی از مطالعات دیگر از ارتباط بین گیرنده‌های NMDA[10] با اثرات تشنج‌زای IL-1β حکایت دارند(۷۲). مشاهده شده است که نوعی از گیرنده‌های NMDA که دارای زیر واحد NR2B هستند، هدف اصلی برای

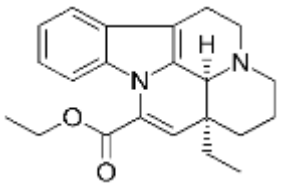
1. P-glycoprotein
2. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels
3. carbamazepine
4. levetiracetam
5. Interlukin-1β
6. astrocyte
7. microglia

8. bicuculine
9. IL-1 beta-converting enzyme
10. N-methyl-D-aspartate

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

گلوتامات آزاد شده از آستروسیت‌های فعال هستند(۷۳). در نتیجه منجر به بروز وقایعی آهسته در نورون‌ها می‌شوند که این وقایع خود سبب بروز فرایندهای طبیعی و در نهایت بروز تشنج می‌شوند. این وقایع در مدل‌های حیوانی تشنج بیش‌تر اتفاق می‌افتد و می‌توانند سبب تحریک شروع پتانسیل عمل در نورون‌ها شوند. این وقایع می‌توانند به عنوان وقایع مولکولی مهمی باشند که متاثر از IL-1β هستند و سبب شروع و تشدید بروز تشنج می‌شوند(۷۴).

در مطالعات دیگری نیز مشاهده شده است که ترکیب وینپوستین[1] (تصویر شماره ۴) که یک ترکیب ضد التهاب مغزی است، از طریق کاهش بیان IL-1β در هیپوکامپ می‌تواند اثرات مفیدی در مهار تشنج‌های القاء شده توسط پنتیلن تترازول[2](Ptz) و ۴-آمینو پیریدین[3] (4-AP) داشته باشد(۵۹).



تصویر شماره ۴: ساختار شیمیایی وینپوستین

همچنین در برخی از مطالعات دیگر گزارش شده است که IL-1β از طریق مهار باز برداشت[4] گلوتامات در آستروسیت‌ها باعث افزایش رهاسازی گلوتامات توسط TGF-α از گلیا می‌شود که این فرایند خود سبب تشدید فرایندهای تحریکی در مغز می‌شوند(۷۵). البته مکانیسم دقیق باز برداشت گلوتامات توسط سایتوکاین‌های پیش التهابی مثل IL-1β و TGF-α هنوز ناشناخته است. از یافته‌های مطالعات فوق می‌توان نتیجه گرفت که IL-1β می‌تواند به عنوان یک هدف ویژه برای درمان صرع مورد توجه قرار گیرد. از دیگر واسطه‌های مهم در فرایند التهاب، واسطه TGF-β است.

برخی از مطالعات جدید صورت پذیرفته بیانگر نقش TGF-β در فرایند تشنج است(۷۸-۷۶). در مطالعات گذشته ثابت شده بود که آسیب به سد خونی مغزی می‌تواند منجر به تشدید تشنج شود که در بروز این اتفاق آلبومین نقش اساسی دارد(۷۹،۷۰). پس از تشنج‌های صرعی، آلبومین وارد مغز شده و باعث از بین رفتن سلول‌های عصبی مغز می‌شود. آلبومین با گیرنده‌های TGF-β در آستروسیت‌ها برهم کنش کرده و باعث فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ TGF-β می‌شود که نهایتاً منجر به غیر فعال شدن آستروسیت‌ها و بروز تشنج می‌شود(۷۷). در نتیجه می‌توان انتظار داشت آنتاگونیست‌های TGF-β از طریق مسدود کردن مسیر فوق، اثرات مهاری روی بروز تشنج داشته باشند. بنابراین گیرنده‌های TGF-β را می‌توان به عنوان یکی از هدف‌های مناسب جهت درمان صرع مورد توجه قرار داد. در پژوهشی دیگر در این زمینه، اثر داروی لوزارتان بر روی تشنج القاء شده توسط آلبومین (از طریق بلاک مسیر TGF-β) بررسی شده است. نتیجه این تحقیق نیز این بود که مهار مسیر TGF-β می‌تواند اثرات مفید در جلوگیری از بروز تشنج داشته باشد(۸۰). در نتیجه گیرنده‌های TGF-β می‌توانند به عنوان یک هدف جدید برای بیماری صرع مورد توجه قرار بگیرند.

هدف های مربوط به P-گلایکوپروتئین

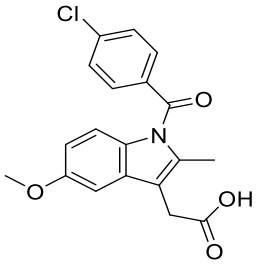
بروز مقاومت دارویی در برخی از بیماران صرعی، یکی از مهم‌ترین چالش‌های درمان این بیماران است. برخی از مشاهدات در مطالعات حیوانی بیانگر ارتباط بین P-گلایکوپروتئین (P-gp و صرع هستند(۸۱-۸۳). P-gp ها در مقادیر فراوان در سلول‌های اندوتلیال در سد خونی مغزی (BBB) بیان می‌شود و به عنوان انتقال دهنده‌های بسیاری از ترکیبات از دیواره BBB عمل می‌کنند(۸۴). همچنین در بعضی مطالعات مربوط به مدل‌های تشنجی مربوط به لوب گیجگاهی (TLE)[5]، مشاهده شده است که بیان P-gp در ناحیه لیمبیک مغز

1. Vinpocetin
2. Pentylenetetrazol
3. 4-Aminopyridine
4. Reuptake

5. Temporal lobe epilepsy

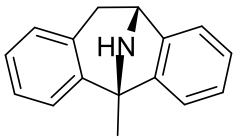
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

حیوانات مورد آزمایش افزایش یافته است(۸۶،۸۵). این موضوع در بافت‌های جدا شده از مغز بیماران مبتلا به تشنج ناحیه گیجگاهی (TLE) نیز مشاهده می‌شود(۸۸،۸۷). دلیل قطعی بروز مقاومت دارویی در بیماران صرعی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. یکی از نظریه‌هایی که در این رابطه مطرح است، این است که سطوح mRNA مربوط به ژن P-gp در BBB بیماران مقاوم به درمان تشنج افزایش می‌یابد. افزاش بیان P-gp در BBB، باعث محدود شدن عبور بسیاری از داروها می‌شود(۹۰،۸۹). از این‌رو عبور داروهای ضد تشنج از BBB کاهش می‌یابد. برخی از مطالعات درون تنی[1] نیز این موضوع را تایید کرده‌اند(۹۰). در این مطالعات گزارش شده است که میزان P-gp به دلیل انتشار گلوتامات طی بروز تشنج افزایش می‌یابد که این اتفاق از طریق گیرنده‌های NMDA و COX-2 صورت می‌پذیرد(۹۲،۹۱). از این رو P-gp را می‌توان به عنوان یک هدف در درمان صرع مقاوم به درمان مورد بررسی‌های بیش‌تر قرار داد. همچنین در برخی مطالعات دیگر گزارش شده است که عملکرد P-gp توسط مسدود کننده‌های کانال‌های کلسیمی[2] (CCBs) می‌تواند مهار شود(۹۴،۹۳). از این یافته در بالین برای درمان صرع مقاوم استفاده می‌شود. بر اساس برخی از گزارش‌ها، برخی از بیماران صرعی مقاوم به درمان هنگامی که همراه با داروهای ضد تشنجی خود، داروی وراپامیل[3] را نیز مصرف می‌کنند، تعداد دفعات بروز تشنج در آن‌ها به نحو چشمگیری کاهش پیدا می‌کند(۹۵). در مطالعات دیگر گزارش شده است که این اثر وراپامیل به دلیل مهار P-gp است. همچنین مشخص شده است که داروی ایندومتاسین[4] (تصویر شماره ۵) یک مهارکننده غیر اختصاصی آنزیم سیکلواکسیژناز[5] (COX)، می‌تواند باعث مهار P-gp در برخی از مدل‌های حیوانی شود(۹۶، ۹۷). از این‌رو مهار مستقیم P-gp به عنوان یک هدف در بیماران مبتلا به صرع مقاوم[6] می‌تواند یک رویکرد سودمند باشد.



تصویر شماره ۵: ساختار شیمیایی ایندومتاسین

یکی دیگر از استراتژی‌های مرتبط با P-gp در درمان صرع، مهار آن از طریق تنظیم گیرنده‌های NMDA و COX-2 است(۹۷). افزایش بیان P-gp در پی آزادسازی گلوتامات در تشنج توسط گیرنده‌های NMDA و COX-2 انجام می‌شود. در برخی از مطالعات نشان داده شده است که بیان P-gp توسط آنتاگونیست‌های NMDA مثل دیزوکیلپین[7] (تصویر شماره ۶) کاهش پیدا می‌کند(۹۸).



تصویر شماره ۶: ساختار شیمیایی دیزوکیلپین

دیزوکیلپین آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA است که به قسمت داخلی کانال یونی این گیرنده متصل می‌شود(۹۹، ۱۰۰). در مطالعات دیگر گزارش شده است که بین واسطه التهابی COX-2 و P-gp ارتباط وجود دارد. در واقع فعال سازی COX-2 منجر به افزایش بیان P-gp می‌شود(۹۲). در نتیجه این یافته ها، این فرضیه مطرح می‌شود که تاثیر COX-2 در مسیر گیرنده NMDA/Glutamate می‌تواند منجر به افزایش بیان P-gp شود. در برخی مطالعات دیگر مشخص شده

1. Invivo
2. alcium channel blockersC
3. Verapamil
4. Indometacine
5. Cyclooxygenase

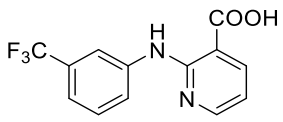
6. Refractory Epilepsy
7. Dizocilpine

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

است که داروی سلکوکسیب[1] که مهارکننده انتخابی COX-2 است، می‌تواند باعث جلوگیری از بیان P-gp شود(۱۰۱). در نتیجه ایجاد اختلال درمسیر تولید و بیان P-gp می‌تواند یک رویکرد مفید در درمان صرع مقاوم باشد.

هدف های HCN و Kv7

کانال های HCN و Kv7 هر دو جزء کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ هستند(۱۰۳،۱۰۲). کانال‌های HCN به صورت گسترده در نواحی هیپوکمپ، تالاموس و قشر مخ بیان می‌شوند(۱۰۴). این نواحی در تولید و ایجاد تشنج‌های مربوط به صرع بزرگ و کوچک نقش دارند. کانال‌های Kv7 هم در بروز فرایندهای تحریکی شدید در مغز نقش دارند. مشخص شده که حذف ژنتیکی زیرواحدهای کانال‌های HCN1 منجر به تقویت فرآیندهای موثر در بروز تشنج می‌شود. حال آن‌که حذف ژنتیکی زیرواحدهای HCN2 منجر به کاهش بروز تشنج می‌شود(۱۰۵،۱۰۴). درحالت کلی مسدود کردن یا حذف کانال‌های HCN منجر به بروز فرایندهای شدید تحریکی می‌شود که می‌تواند در ایجاد تشنج نقش داشته باشد (۳۷). در یکی دیگر از مطالعات انجام شده، مشاهده شد که نیفلومیک اسید[2] (تصویر شماره ۷) که از دسته داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی[3] (NSAIDs) است، می‌تواند باعث ایجاد تغییر در دروازه کانال‌های ضربان‌ساز HCN2 شود(۱۰۶).



تصویر شماره ۷: ساختار شیمیایی نیفلومیک اسید

نیفلومیک اسید مهارکننده اختصاصی COX-2 است و برای کاهش دردهای مفصلی و عضلانی استفاده می‌شود. این دارو همچنین باعث افزایش اثر GABA می‌شود(۱۰۷). همچنین مشخص شده است که برخی از داروهای معروف ضد تشنج مانند لاموتریژین[4] و گاباپنتین[5] نیز روی کانال‌های HCN تاثیر دارند(۱۰۹،۱۰۸). از این رو کانال‌های HCN می‌توانند یکی از هدف‌های مناسب برای داروهای ضد تشنج باشد.

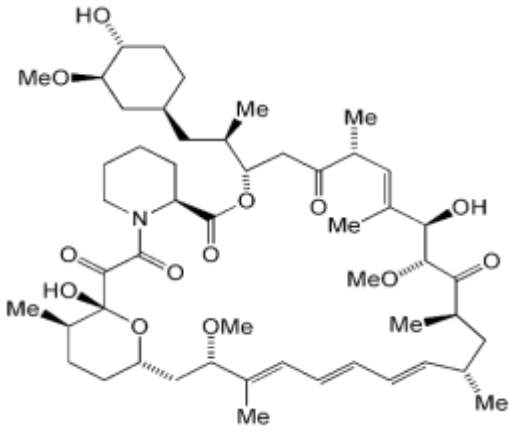
در برخی مطالعات دیگر مشخص شده است که موتاسیون در ژن های HCN و Kv7 در بروز تشنج موثر است(۱۱۱،۱۱۰). در برخی از مطالعات حیوانی مشاهده شده است که در موش‌هایی که فاقد کانال‌های Kv7 هستند و یا این که کانال‌های آن‌ها متحمل موتاسیون شده است، تشنج بیش تر بروز پیدا می‌کند(۱۱۲). مشاهده شده است رتیگابین[6] که یک ترکیب بازکننده کانال‌های Kv7 است، در چندین مدل حیوانی تشنج باعث کاهش بروز تشنج می‌شود(۱۱۳-۱۱۵). این ترکیب از طریق فعال‌سازی کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ عمل می‌کند، بنابراین باعث کاهش فرایندهای تحریکی در مغز شده و در تخفیف تشنج موثر است(۱۱۷،۱۱۶). در برخی دیگر از مطالعات مشاهده شده است که کانال‌های Kv7 باعث خاموش شدن و سرکوب شروع پتانسیل عمل می‌شوند(۱۱۸،۱۱۷). در نتیجه ترکیباتی که توانایی باز کردن کانال‌های Kv7 را داشته باشند، می‌توانند به صورت بالقوه دارای اثرات ضد تشنج و ضد صرع باشند.

هدف های مربوط به تنظیم مسیر mTOR

mTOR، یک آنزیم کینازی از خانواده پروتئین کینازها است که در بسیاری از فرایندهای سلولی نقش دارد. به دلیل اثرات مهاری که ترکیب راپامایسین روی این آنزیم دارد، به آن Mammalian Target of Rapamycin می‌گویند که به صورت خلاصه mTOR نوشته می‌شود. راپامایسین (تصویر شماره ۸) که اسم دیگر آن سیرولیموس است، نوعی داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی است که توسط نوعی باکتری ساخته می‌شود(۱۱۹).

1. Celecoxib
2. Niflumic acid
3. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
4. Lamotrigine
5. Gabapentin
6. Retigabine

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]



تصویر شماره ۸: ساختار شیمیایی راپامایسین

مسیر سیگنالینگ mTOR در فرایندهای مختلفی در سلول از جمله فرایندهای تحریکی در نورون ها دخالت دارد(۱۲۰). برخی از مطالعات بالینی و پیش بالینی از ارتباط سیگنالینگ mTOR با انواع مختلف تشنج حکایت دارد(۱۲۱-۱۲۳). در هنگام بروز تشنج، افزایش شدید سیگنالینگ mTOR مشاهده می‌شود(۱۲۴). در نتیجه این مسیر می‌تواند به عنوان یک هدف بالقوه برای تحقیق در مطالعات مربوط به تشنج مورد توجه قرار بگیرد. مسیر mTOR در مدل‌های حیوانی مربوط به تشنج لوب گیجگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است(۱۲۴). در برخی از مطالعات در مدل‌های حیوانی تشنج مربوط به کاینیک اسید و پیلوکارپین[1] مشاهده شده است که استفاده از مهارکننده‌های mTOR باعث کاهش قابل توجه بروز تشنج می‌شوند(۶). همچنین مشخص شده است که مسیر mTOR باعث تنظیم بیان ژن های گیرنده‌های گلوتامات که در بروز فرایندهای تحریکی در مغز نقش دارند، می‌شود. بنابراین مهارکننده‌های mTOR می‌توانند از طریق کاهش دادن فرایندهای تحریکی توسط اثر روی کانال‌های یونی وابسته به لیگاند و وابسته به ولتاژ و همین طور مسیرهای سیگنالینگ و انتقال دهنده‌های عصبی تحریکی، اثرات ضد تشنجی داشته باشند(۱۲۷-۱۲۵).

1. Pilocarpine

هدف های مرتبط با Nrf2

استرس اکسیداتیو، یک وضعیت بیوشیمیایی در بدن است که طی آن عدم تعادل در تولید گونه‌های اکسیژن و نیتروژن فعال (ROS و NOS) و دفاع آنتی‌اکسیدانی ایجاد می‌شود(۱۲۸). در سالیان اخیر، به طور فزاینده ای تحقیق روی مسیرهای مولکولی مرتبط با استرس اکسیداتیو از قبیل Nrf2[2] که نقش مهمی در تنظیم پاسخ آنتی اکسیدانی بدن دارد متمرکز شده است(۱۳۱-۱۲۹). شواهد تجربی متعددی در انسان و حیوانات حاکی از دخالت استرس اکسیداتیو در فیزیوپاتولوژی بیماری‌های تخریب کننده و مزمن عصبی مانند صرع است(۱۲۸). حاصل شواهد تجربی این است که فعال شدن مسیر Nrf2 می‌تواند یک رویکرد درمانی نویدبخش برای بازگرداندن تعادل بازدارنده سیستمیک و نورونی با کاهش آسیب های عصبی ناشی از ROS و RNS باشد. مطالعات جدیدی وجود دارد که این مسیر را به عنوان یک هدف درمانی در تشنج های صرعی ارزیابی کرده‌اند(۱۲۸). تنظیم مسیر Nrf2 برای درمان صرع با توجه به تاثیر استرس اکسیداتیو از تغییرات سطح گلوتاتیون طی فرایندهایی که به بروز صرع منتهی می‌شوند، مورد توجه قرار گرفته است(۱۳۲). علاوه بر این، رژیم غذایی کتوژنیک با افزایش سطح گلوتاتیون سلولی از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2 فرآیندهای مخرب منتج به تشنج را تغییر می‌دهد(۱۳۳). از این رو، ارتباط واضحی بین فعالسازی مسیر Nrf2 و کنترل صرع وجود دارد. در نهایت دانشمندان به این نتیجه رسیدند که فعال شدن مسیر سیگنال Nrf2-ARE می‌تواند مغز را از آسیب‌های ناشی از تشنج و استرس‌های اکسیداتیو ناشی از تشنج های صرعی محافظت کند.

هدف های سیگنالینگ سیستم پورینرژیک

سیگنالینگ پورینرژیک یک شکل سیگنالینگ خارج سلولی است که به وسیله نوکلئوتیدهای پورین و

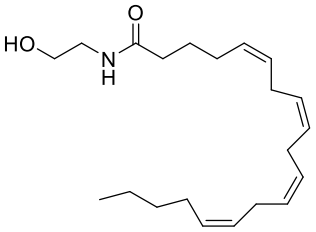
2. Nuclear factor E2-related factor-2

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

نوکلئوزیدها مانند آدنوزین و ATP تأمین می‌شود(۱۳۴). نوکلئوتیدهای آدنینی و آدنوزین، مولکول هایی هستند باعث فعالسازی گیرنده‌های P2 و P2 می‌شوند. تحقیقات نشان داده است که تحریک و فعال‌سازی گیرنده‌های آدنوزین A1 سبب اعمال ضدتشنجی می‌شود، در حالی که فعال شدن گیرنده های A2A ممکن در بروز تشنج دخیل باشد. بنابراین، محدودیت قابل توجهی در استفاده از آگونیست‌های گیرنده A1 به عنوان دارو در داروهای موثر روی سیستم CNS وجود دارد که می‌توانند به عنوان عارضه، سبب تحریک بروز تشنج شوند(۱۳۴). مطالعات مربوطه نشان داده‌اند که فعالیت ضد صرعی آدنوزین با افزایش غلظت آن در خارج از سلول ارتباط دارد. مهار انتقال دهنده‌های تعادلی نوکلئوزید[1] (ENTs) می‌تواند سبب افزایش غلظت خارج سلولی نوکلئوزید شود. نقش آدنوزین در مهار صرع با این یافته‌های علمی تایید شده است که در بیماران صرعی، بیان آنزیم آدنوزین کیناز (ADK) موجود در آستروسیت‌ها که آنزیم متابولیزه‌کننده‌ی پورین هست، به صورت چشمگیری افزایش می‌یابد. افزایش فعالیت ADK موجب می‌شود سطح آدنوزین را در فضاهای خارج سلولی پایین آید. این تغییرات می‌توانند از عوامل بروز صرع باشند. از این‌رو مهار عوامل سرکوب‌کننده گیرنده‌های آدنوزینی می‌تواند به عنوان یک استراتژی جدید در درمان تشنج مورد توجه قرار گیرد(۱۳۶-۱۳۴).

هدف های مربوط به گیرنده های TRPV1

اخیراً مطالعات قابل توجهی در مورد گیرنده‌های TRPV1[2] نشان می‌دهد که این گیرنده‌ها می‌توانند به عنوان هدف‌های ویژه برای ترکیبات ضد صرع مورد توجه قرار گیرند(۱۳۷). فعال سازی گیرنده‌های TRPV1 کارایی سیناپسی وابسته به فعالیت را تنظیم می‌کند. فاکتور رشد عصبی (NGF) می‌تواند از طریق تنظیم گیرنده‌های TRPV1 روی فرایندهای مرتبط با تشنج موثر باشد(۱۳۸). اندوکانابینوئید آناندامید[3] (تصویر شماره ۹) یکی از آگونیست‌های درونزاد کانال‌های TRPV1 است که می‌تواند سبب تحریک فعال‌سازی آن شود(۱۳۷). ثابت شده است که در طول صرع، سطح AEA به شکل چشمگیری افزایش پیدا می‌کند. در قسمت‌های هیپوکامپ و قشر مخ انسان، گیرنده‌های TRPV1 در مقادیر فراوانی وجود دارند. یافته‌های علمی حاکی از فعالیت گیرنده‌های TRPV1 در طی بروز تشنج است(۱۳۹). استراتژی‌های متعددی برای اثر روی کانال‌های TRPV1 برای درمان بیماری صرع وجود دارد، از جمله: استفاده از آنتاگونیست‌های کانال‌های TRPV1، مسدود کننده‌های این هدف‌ها و همین طور ترکیب‌های موثر جهت حساس کردن گیرنده‌های TRPV1. از این رو می‌توان از این هدف به عنوان یک هدف موثر جهت تولید داروهای ضد تشنج جدید استفاده کرد.



تصویر شماره ۹: ساختار شیمیایی آناندامید

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که علی‌رغم پیشرفت‌های صورت پذیرفته در درمان بیماری صرع و وجود داروهای مفید در این زمینه، هنوز حدود ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به درمان‌های رایج پاسخ نمی‌دهند(۷). علاوه بر آن بسیاری از داروهای ضد صرع دارای عوارض دارویی متعدد هستند. این موضوعات بیانگر نیاز مبرم تحقیق جهت یافتن داروهای جدید برای درمان این بیماران است. از این‌رو ما در این مقاله مروری، پس از نگاه اجمالی و کوتاه به هدف‌های دارویی قدیمی‌تر بیماری صرع که عموماً کانال‌های

1. Equilibrative nucleoside transporters
2. Transient receptor potential vanilloid receptor 1
3. AEA(Endocannabinoid anandamide

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

یونی هستند، برخی از جدیدترین هدف های مورد توجه در زمینه تولید داروهای ضد صرع جدید را مورد بررسی قرار دادیم. در ابتدا برخی از مکانیسم‌های مرتبط با بروز صرع و استراتژی‌های مقابله با آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. از آن‌جایی که طی بیماری صرع، التهابات مغزی ایجاد می شود، هدف های مرتبط با التهاب مغز مانند IL-1β و TGF-B و همین‌طور استراتژی‌های مناسب جهت استفاده مناسب از مهارکننده‌های این هدف‌ها را مورد بحث قرار دادیم. به دلیل اهمیت مسیر سیگنالینگ mTOR که اهمیت به سزایی در فرایندهای موثر در تشنج دارد، در مورد مهارکننده‌های این مسیر و استراتژی‌های لازم بحث شد. همچنین به دلیل اثبات نقش P-gp در بروز مقاومت دارویی در افراد مبتلا به صرع مقاوم به درمان، راهکارهای موثر مرتبط با P-gp در درمان تشنج بررسی شد. سپس در مورد برخی از موارد صرع که به دلیل بروز موتاسیون در کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ ایجاد می شوند، از جمله کانال‌های HCN و Kv7، راهکارها و استراتژی‌های لازم بررسی گردید. علاوه بر آن، برخی هدف‌های دارویی جدید دیگری از جمله Nrf2[1]، گیرنده‌های پورینرژیک[2] و کانال‌های TRPV1[3] نیز مورد بررسی قرار گرفتند. از آن‌جایی که هدف‌های مربوط به داروهای ضد صرع موجود در بازار، عموماً در دهه‌های گذشته شناسایی شده‌اند، هدف‌های ذکر شده در مقاله، جدیدترین هدف‌های موجود می‌باشند که هنوز هیچ دارویی مرتبط با آن‌ها تولید و روانه بازار نشده است و به نظر می‌رسد کماکان نیازمند بررسی‌های بیش‌تر هستند.

References

1. Niedermeyer E, Froescher W, Fisher R. Epileptic seizure disorders. J Neurol 1985; 232(1): 1-12.
2. Scheffer IE. A new classification and class 1 evidence transform clinical practice in epilepsy. Lancet Neurol. 2018; 17(1): 7-8.
3. Petroff OA. Book review: GABA and glutamate in the human brain. Neuroscientist 2002; 8(6): 562-573.
4. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, Ryther R, Bazyk A, Bailey R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. Neurology 2001; 57(12): 2265-2272.
5. Powell EM, Campbell DB, Stanwood GD, Davis C, Noebels JL, Levitt P. Genetic disruption of cortical interneuron development causes region-and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. J Neurosci 2003; 23(2): 622-631.
6. Cho CH. Frontier of epilepsy research-mTOR signaling pathway. Exp Mol Med 2011; 43(5): 231-274.
7. Ayati AS, EmamiS, Foroumadi A. The importance of triazole scaffold in the development of anticonvulsant agents. Eur J Med Chem 2016; 109: 380-392.
8. Gabbianelli R, Damiani E. Epigenetics and neurodegeneration: role of early-life nutrition. J Nutr Biochem 2018; 57: 1-13.
9. Tsagalioti E, Trifonos C, Morari A, Vadikolias K, Giaginis C. Clinical value of nutritional status in neurodegenerative diseases: What is its impact and how it affects disease progression and management? Nutr Neurosci 2018; 21(3): 162-175.

1. Nuclear related factor
2. Purinergic receptors
3. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

10. Hernández JM, Rentero MPZ. Bioactive Compounds Contained in Mediterranean Diet and Their Effects on Neurodegenerative Diseases. Avalable From: www.imtchoopen. com, 2018.
11. Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang CC, Kandaswamy E, Zhou T et al. Role of ROS and Nutritional Antioxidants in Human Diseases. Front Physiol 2018; 9: 477.
12. Hayes E, Coleen E, Nashold E. Vitamin D and multiple sclerosis, in Vitamin D. 4th ed. 2018; p. 989-1024.
13. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact. Int J Mol Sci 2018; 19(8): 2245.
14. Orsini A, Zara F, Striano P. Recent advances in epilepsy genetics. Neurosci Lett 2018; 667: 4-9.
15. Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. Epilepsia 2018; 59(4): 885-896.
16. Tejada S, Martorell M, Capo X, Tur JA, Pons A. Omega-3 Fatty Acids and Epilepsy, in The Molecular Nutrition of Fats. Academic Press. 2019; p. 261-270.
17. Scorza FA, Scorza CA, Finsterer J. Dietary Measures to Prevent Sudden Unexpected Death in Epilepsy. JAMA Neurol 2018; 75(9): 1155-1156.
18. Berk BA, Packer RMA, Law TH, Volk HA. Investigating owner use of dietary supplements in dogs with idiopathic epilepsy. Res Vet Sci 2018; 119: 276-284.
19. Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, Moosavi GA, Talebian M, Soltani S. Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine :a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Electron Physician 2018; 10(2): 6279.
20. Von Luckner A, Riederer F. Magnesium in Migraine Prophylaxis—Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review. Headache 2018; 58(2): 199-209.
21. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The role of magnesium in neurological disorders. Nutrients 2018; 10(6): 730.
22. Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? Neuropharmacology 2018; 133: 233-241.
23. Ata Ko, Jung Da E, Kim SE, Kang HC, Lee ST, Choi JR, et al. The efficacy of ketogenic diet for specific genetic mutation in developmental and epileptic encephalopathy. Front Neurol 2018; 9: 530.
24. Wang BH, Hou Q, YQ LU, Jia XH, Zhang ZX, Jiang Y. Ketogenic diet attenuates neuronal injury via autophagy and mitochondrial pathways in pentylenetetrazol-kindled seizures. Brain Res 2018; 1678: 106-115.
25. Stocker R, Abury ER, Bally L. Ketogenic diet and its evidence based therapeutic implementation in endocrine diseases: A literature review. Clin Nutr 2018; 37: S294-S295.
26. Azhdari Zarmehri, Kamalimanesh B, Abarshi A, Nafisi Fard R, Mohebbi E, Shamizadeh A, et al. The Effect of Hydro-alcoholic Extracts of Anethum graveolens L. (Dill) on Amygdala Kindled in Rats. J Med Plant 2018; 4(68): 41-48.
27. Modaresi M, Ghorbali F, Sajjadian I. Comparison of Antinociceptive Effect of Viola Odorata with Carbamazepine in Animal Seizure Model. Armaghane Danesh 2017; 22(4): 431-441.
28. Namvar Aghdash S, Mirzaee R. Study of Anticonvulsant Effects of Aqueous Extract of Thymus Vulgaris on Chemical Kindling in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

Male Mice. J Sabzevar Univ of Med Sci 2015; 22(5): 902-908.

29. Namvar Aghdash S, Nasirifard N. The Effect of Equeous Datura Stramonium L Seed Extract on Chemical Kindling Induced by Intraperitoneal Injection of Pentylenetetrazole in Mice. Neurosci J Shefaye Khatam 2015; 3(2): 35-40.
30. Namvar Aghdash S, Nasirifard S, Safari F. Chemical Kindling with Pentylenetetrazole and Effects of Equeous Extract of Humulus Lupulus Flowers on the Kindling Process in the Male Mice. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci (JSSU) 2015; 23(9): 862-869.
31. Niasati F, Oryan SH, Sofiabad M, Eslimi Esfahani D. Effect of Intraperitoneal Injection of Hydroalcoholic Extract of Ducrosia anethifolia on Pentylenetetrazol-Induced Anticonvulsion in Male Wistar Rats. Horizon Med Sci 2017; 23(1): 49-53.
32. Namvar Aghdash S, Mokhtari M. Study of Anticonvulsive Effects of Equeous Extract of Origanumvulgare on Chemical Kindling in Male Mice. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(7): 538-546.
33. Van Vliet EA, da Costa Araújo S, Redeker S, van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood–brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. Brain 2006; 130(2): 521-534.
34. Fabene BF, Navarro Mora G, Marinello M, Rossi B, Merigo F, Ottoboni L, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. Nat Med 2008; 14(12): 1377-1383.
35. Ni G, Qin J, Chen Z, Li H, Zhou J, Huang M, et al. Associations between genetic variation in one-carbon metabolism and leukocyte DNA methylation in valproate-treated patients with epilepsy. Clin Nutr 2018; 37(1): 308-312.
36. Sethi S, Dishit M. Modulation of polymorphonuclear leukocytes function by nitric oxide. Throm Res 2000; 100(3): 223-247.
37. Lerche H, Shah M, Beck H, Noebels J, Johnston D, Vincent A. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. J Physiol 2013; 591(4): 753-764.
38. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. Nat Genet 1998; 18(1): 25- 29.
39. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. Science 1998; 279(5349): 403-406.
40. Segura-Aguilar J, Kostrzewa RM. Neurotoxin mechanisms and processes relevant to Parkinson's disease: an update. Neurotox Res 2015; 27(3): 328-354.
41. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. Clin Chim Acta 2001; 303(1-2): 19-24.
42. Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. Free Radic Biol Med 2004; 37(12): 1951-1962.
43. Nazıroğlu M. Role of selenium on calcium signaling and oxidative stress-induced molecular pathways in epilepsy. Neurochem Res 2009; 34(12): 2181-2191.
44. Golechha M, Chaudhry U, Bhatia J, Saluja D, Arya DS. Naringin protects against kainic acid-induced status epilepticus in rats: evidence for an antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective intervention. Biol Pharm Bull 2011; 34(3): 360-365.
45. Gano LB, Liang LP, Ryan K, Michel CR, Gomez J, Vassilopoulos A, et al. Altered mitochondrial acetylation profiles in a kainic

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

acid model of temporal lobe epilepsy. Free Radic Biol Med 2018; 123: 116-124.

46. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. Neuroscience. 1985; 14(2): 375-403.
47. Lothman EW, Collins RC. Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. Brain Res 1981; 218(1-2): 299-318.
48. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion channels in genetic epilepsy: from genes and mechanisms to disease-targeted therapies. Pharmacol Rev 2018; 70(1): 142-173.
49. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics 2007; 4(1): 18-61.
50. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Brain Res 2002; 952(2): 159-169.
51. Voutsinos-Porche B, Koning E, Kaplan H, Ferrandon A, Guenounou M, Nehlig A, et al. Temporal patterns of the cerebral inflammatory response in the rat lithium–pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis 2004; 17(3): 385-402.
52. Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. Neurogastroenterol Motil 2013; 25(3): 208-221.
53. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. Nat Rev Neurol 2011; 7(1): 31-40.
54. Pun RY, Rolle IJ, Lasarge CL, Hosford BE, Rosen JM, Uhl JD, et al. Excessive activation of mTOR in postnatally generated granule cells is sufficient to cause epilepsy. Neuron 2012; 75(6): 1022-1034.
55. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Schachter, and M.J. Brodie, Drug-resistant epilepsy. New Engl J Med 2011; 365(10): 919-926.
56. Pitsch J, Kuehn JC, Gnatkovsky V, Müller JA, van Loo KMJ, de Curtis Met al. Anti-epileptogenic and Anti-convulsive Effects of Fingolimod in Experimental Temporal Lobe Epilepsy. Mol Neurobiol 2018; 56(3): 1-16.
57. Xu KL, Liu XQ, Yao YL, Ye MR, Han YG, Zhang T, et al. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway. Biochem Biophys Rese Commun 2018; 495(1): 421-426.
58. Martin MCR, Guman Sanchez F, Martinez SS, Alivia SS, Munoz JSB, et al. Anti-inflammatory and antiepileptic neuroprotective statin compounds. 2017, United satate America: Google Patents.
59. Gómez CD, Buijs RM, Sitges M. The anti-seizure drugs vinpocetine and carbamazepine, but not valproic acid, reduce inflammatory IL-1β and TNF-α expression in rat hippocampus. J Neurochem 2014; 130(6): 770-779.
60. Matoth I, Pinto F, Sicsic C, Brenner T. Inhibitory effect of carbamazepine on inflammatory mediators produced by stimulated glial cells. Neurosci Res 2000; 38(2): 209-212.
61. Kim JE, Choi HC, Song HK, Jo SM, Kim DS, Choi SY, et al. Levetiracetam inhibits interleukin-1β inflammatory responses in the hippocampus and piriform cortex of epileptic rats. Neurosci Lett 2010; 471(2): 94-99.
62. Stienen MN, Haghikia A, Dambach H, Thöne J, Wiemann M, Gold R, et al. Anti-inflammatory effects of the

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

anticonvulsant drug levetiracetam on electrophysiological properties of astroglia are mediated via TGFβ1 regulation. Br J Pharmacol 2011; 162(2): 491-507.

63. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Bianchi ME, Vezzani A. Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signalling in epilepsy: the importance of IL-1beta and high-mobility group box 1. J Intern Med 2011; 270(4) 319-326.
64. Blackburn D, Sargsyan S, Monk PN, Shaw PJ. Astrocyte function and role in motor neuron disease: a future therapeutic target? Glia 2009; 57(12): 1251-1264.
65. Mosher KI, Andres RH, Fukuhara T, Bieri G, Hasegawa-Moriyama M, et al. Neural progenitor cells regulate microglia functions and activity. Nat Neurosc 2012; 15(11): 1485-1457.
66. Behmanesh F, Ashrafzadeh F, Varasteh A, Shakeri A, Shahsavand S. Evaluation of interleukin 1β in febrile convulsion. Iran J Allergy Asthma Immunol 2012; 11(4): 336-339.
67. Walker LE, Frigerio F, Ravizza T, Ricci E, Tse K, Jenkins RE, et al. Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy. J Clin Invest 2017; 127(6): 2118-2132.
68. Mareš P, Bernášková K, Kubová H. Ontogenetic Development of Sensitivity of the Cerebral Cortex to an Antagonist of GABA^ sub A^ Receptor Bicuculline. Physiol Res 2018; 67(1): 149-153.
69. Schneider KS, Groß CJ, Dreier RF, Saller BS, Mishra R, Gorka O, et al. The Inflammasome Drives GSDMD-Independent Secondary Pyroptosis and IL-1 Release in the Absence of Caspase-1 Protease Activity. Cell Rep 2017; 21(13): 3846-3859.
70. Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, Caleo M, Dingledine R, Gorter JA, et al. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. Epilepsia 2017; 58(Suppl 3): 27-38.
71. Shi LM, Chen RJ, Zhang H, Jiang CM, Gong J. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1β and erythropoietin concentrations in children after seizures. Child's Nerv Syst 2017; 33(5): 805-811.
72. Bertani I, Iori V, Trusel M, Maroso M, Foray C, Mantovani S, et al. Inhibition of IL-1β signaling normalizes NMDA-dependent neurotransmission and reduces seizure susceptibility in a mouse model of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurosc. 2017; 37(43): 1301-1317.
73. Yi P-L, Chou YJ, Chang FC. IL-1 signal and NMDA receptor in PTZ-induced epilepsy and sleep disruption. Sleep Med 2017; 40: e355.
74. Hoda U, Agarwal NB, Vohora D, Parvez S, Raisuddin S. Resveratrol suppressed seizures by attenuating IL-1β, IL1-Ra, IL-6, and TNF-α in the hippocampus and cortex of kindled mice. Nutr Neurosci 2017; 20(9): 497-504.
75. Zhang Yang, Jing Wang, Changyin Yu, Ping Xu, Jun Zhang, Yan Peng, et al. Inhibition of p38 MAPK Signaling Regulates the Expression of EAAT2 in the Brains of Epileptic Rats. Front Neurol 2018; 9: 925.
76. Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, et al. TGF-β receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. Brain 2006; 130(Pt 2): 532-547.
77. Cacheaux LP, Ivens S, David Y, Lakhter AJ, Bar-Klein G, Shapira M, et al. Transcriptome profiling reveals TGF-β signaling involvement

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

in epileptogenesis. J Neurosci 2009; 29(28): 8927-8935.

78. Khakipoor S, Ophoven C, Schrödl-Häußel M, Feuerstein M, Heimrich B, Deitmer JW, et al. TGF-β signaling directly regulates transcription and functional expression of the electrogenic sodium bicarbonate cotransporter 1, NBCe1 (SLC4A4), via Smad4 in mouse astrocytes. Glia 2017; 65(8): 1361-1375.
79. Morimoto M, Hashimoto T, Kitaoka T, Kyotani S. Impact of oxidative stress and newer antiepileptic drugs on the albumin and cortisol value in severe motor and intellectual disabilities with epilepsy. J Clin Med Res 2018; 10(2): 137- 145.
80. Bar-Klein G, Cacheaux LP, Kamintsky L, Prager O, Weissberg I, Schoknecht K, et al. Losartan prevents acquired epilepsy via 0TGF-β signaling suppression. Ann Neurol 2014; 75(6): 864-875.
81. Robey RW, Lazarowski A, Bates SE. P-glycoprotein-a clinical target in drug-refractory epilepsy? Molecul Pharmacol 2008; 73(5): 1343-1346.
82. Feldmann M, Koepp M. P-glycoprotein imaging in temporal lobe epilepsy: In vivo PET experiments with the Pgp substrate [11C]-verapamil. Epilepsia 2012; 53(Suppl 6): 60-63.
83. Van Vliet EA, van Schaik R, Edelbroek PM, Redeker S, Aronica E, Wadman WJ, et al. Inhibition of the multidrug transporter P-glycoprotein improves seizure control in phenytoin-treated chronic epileptic rats. Epilepsia. 2006; 47(4): 672-680.
84. Hartz AM, Pekcec A, Soldner EL, Zhong Y, Schlichtiger J, Bauer B. P-gp protein expression and transport activity in rodent seizure models and human epilepsy. Mol Pharm 2017; 14(4): 999-1011.
85. Volk HA, Burkhardt K, Potschka H, Chen J, Becker A, Löscher W. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. Neuroscience 2004; 123(3): 751-759.
86. Weidner LD, Kannan P, Mitsios N, Kang SJ, Hall MD, Theodore WH, et al. The expression of inflammatory markers and their potential influence on efflux transporters in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy tissue. Epilepsia 2018; 59(8): 1507-1517.
87. Löscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. Nat Rev Neurosci 2005; 6(8): 591-602.
88. Löscher W, Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. Prog Neurobiol 2005; 76(1): 22-76.
89. Stasiołek M, Romanowicz H, Potatynska K, Chamielec M, Skalski D, Makowska M, et al. Association between C3435T polymorphism of MDR1 gene and the incidence of drug-resistant epilepsy in the population of Polish children. Behav Brain Funct 2016; 12(1): 21.
90. Hartz AM, Notenboom S, Bauer B. Signaling to P-glycoprotein-A new therapeutic target to treat drug-resistant epilepsy. Drug News Perspect 2009; 22(7): 393-397.
91. Rojas A, Jiang J, Ganesh T, Yang MS, Lelutiu N, Gueorguieva P, et al. Cyclooxygenase-2 in epilepsy. Epilepsia 2014; 55(1): 17-25.
92. van Vliet EA1, Zibell G, Pekcec A, Schlichtiger J, Edelbroek PM, Holtman L, et al. COX-2 inhibition controls P-glycoprotein expression and promotes brain delivery of phenytoin in chronic epileptic rats. Neuropharmacology 2010; 58(2): 404-412.
93. Harmsze AM, Robijns K, van Werkum JW, Breet NJ, Hackeng CM, Ten Berg JM, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

The use of amlodipine, but not of P-glycoprotein inhibiting calcium channel blockers is associated with clopidogrel poor-response. Thromb Haemost 2010; 104(5): 920-925.

94. Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, Sakurai Y. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. Cancer Res 1981; 41(5): 1967-1972.
95. Nicita F, Spalice A, Papetti L, Nikanorova M, Iannetti P, Parisi P. Efficacy of verapamil as an adjunctive treatment in children with drug-resistant epilepsy: a pilot study. Seizure 2014; 23(1): 36-40.
96. Yousif S, Chaves C, Potin S, Margaill I, Scherrmann JM, Declèves X. Induction of P-glycoprotein and Bcrp at the rat blood–brain barrier following a subchronic morphine treatment is mediated through NMDA/COX-2 activation. J Neurochem 2012; 123(4): 491-503.
97. Bauer B, Hartz AM, Pekcec A, Toellner K, Miller DS, Potschka H. Seizure-induced upregulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and COX-2 signaling. Mol Pharmacol 2007; 73(5): 1444-1453.
98. Zhu HJ, Liu GO. Glutamate up-regulates P-glycoprotein expression in rat brain microvessel endothelial cells by an NMDA receptor-mediated mechanism. Life Sci 2004; 75(11): 1313-1322.
99. Rogawski MA. The NMDA receptor, NMDA antagonists and epilepsy therapy. Drugs 1992; 44(3): 279-292.
100. Acerbo MJ, Lee JM, Delius JD. Sensitization to apomorphine, effects of dizocilpine NMDA receptor blockades. Behav Brain Res 2004; 151(1-2): 201-208.
101. Schlichtiger J, Pekcec A, Bartmann H, Winter P, Fuest C, Soerensen J, et al. Celecoxib treatment restores pharmacosensitivity in a rat model of pharmacoresistant epilepsy. Br J Pharmacol 2010; 160(5): 1062-1071.
102. Noam Y, Bernard C, Baram TZ. Towards an integrated view of HCN channel role in epilepsy. Curr Opin Neurobiol 2011; 21(6): 873-879.
103. Brown DA, Passmore GM. Neural KCNQ (kv7) channels. Br J Pharmacol 2009; 156(8): 1185-1195.
104. Benarroch EE. HCN channels Function and clinical implications. Neurol 2013; 80(3): 304-310.
105. Albertson AJ, Yang J, Hablitz JJ. Decreased hyperpolarization-activated currents in layer 5 pyramidal neurons enhances excitability in focal cortical dysplasia. J Neurophysiol 2011; 106(5): 2189-2200.
106. Cheng L, Sanguinetti MC. Niflumic acid alters gating of HCN2 pacemaker channels by interaction with the outer region of S4 voltage sensing domains. Mol Pharmacol 2009; 75(5): 1210-1221.
107. Maleeva G, Peiretti F, Zhorov BS, Bregestovski P. Voltage-dependent inhibition of glycine receptor channels by niflumic acid. Front Mol Neurosci 2017; 10: 125.
108. Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets. Nat Rev Drug Discov 2011; 10(12): 903- 914.
109. Kuo CC, Lu L. Characterization of lamotrigine inhibition of Na+ channels in rat hippocampal neurones. Br J Pharmacol 1997; 121(6): 1231-1238.
110. Reid, CA, Phillips Am, Petrou S. HCN channelopathies: pathophysiology in genetic epilepsy and therapeutic implications. Br J Pharmacol 2012; 165(1): 49-56.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

111. Miceli F, Soldovieri MV, Ambrosino P, De Maria M, Migliore M, Migliore R, et al. Early-onset epileptic encephalopathy caused by gain-of-function mutations in the voltage sensor of Kv7. 2 and Kv7. 3 potassium channel subunits. J Neurosci 2015; 35(9): 3782-3793.
112. Singh NA, Otto JF, Dahle EJ, Pappas C, Leslie JD, Vilaythong A, et al. Mouse models of human KCNQ2 and KCNQ3 mutations for benign familial neonatal convulsions show seizures and neuronal plasticity without synaptic reorganization. J Physiol 2008; 586(14): 3405-3423.
113. Czuczwar P, Wojtak A, Cioczek-Czuczwar A, Parada-Turska J, Maciejewski R, Czuczwar SJ. Retigabine: the newer potential antiepileptic drug. Pharmacol Rep 2010; 62(2): 211-219.
114. Large CH, Sokal DM, Nehlig A, Gunthorpe MJ, Sankar R, Crean CS, et al. The spectrum of anticonvulsant efficacy of retigabine (ezogabine) in animal models: implications for clinical use. Epilepsia 2012; 53(3): 425-436.
115. Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K+ channel opener for the treatment of epilepsy. Epilepsia 2012; 53(3): 412-424.
116. Orhan G, Wuttke TV, Nies AT, Schwab M, Lerche H. Retigabine/Ezogabine, a KCNQ/KV7 channel opener: pharmacological and clinical data. Expert Opin Pharmacother 2012; 13(12): 1807-1816.
117. Chung HJ. Role of calmodulin in neuronal Kv7/KCNQ potassium channels and epilepsy. Front Biol 2014; 9(3): 205-215.
118. Lehman A, Thota S, Mancini GM, van Slegtenhorst M. et al., Mutations in Kv7. 5 Channels Associated with Intellectual Disability or Epileptic Encephalopathy. Biop J 2018; 114(3): 123a.
119. Talos DM, Jacobs LM, Gourmaud S, Coto CA, Sun H, Lim KC, et al. Mechanistic target of rapamycin complex 1 and 2 in human temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 2018; 83(2): 311-326.
120. Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. Curr Opin Cell Biol 2005; 17(6): 596-603.
121. Talos DM, Sun H, Zhou X, Fitzgerald EC, Jackson MC, Klein PM, et al. The interaction between early life epilepsy and autistic-like behavioral consequences: a role for the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. PloS One 2012; 7(5): e35885.
122. Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target. Epilepsia 2012; 53(7): 1119-1130.
123. Liu J, Reeves C, Michalak Z, Coppola A, Diehl B, Sisodiya SM, et al. Evidence for mTOR pathway activation in a spectrum of epilepsy-associated pathologies. Acta Neuropathol Commun 2014; 2(1): 71.
124. Zeng LH, Rensing NR, Wong M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. J Neurosci 2009; 29(21): 6964-6972.
125. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: from tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. Epilepsia 2010; 51(1): 27-36.
126. Huang X, Zhang H, Yang J, Wu J, McMahon J, Lin Y, et al. Pharmacological inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway suppresses acquired epilepsy. Neurobiol Dis 2010; 40(1): 193-199.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

127. Russo E, Citraro R, Donato G, Camastra C, Iuliano R, Cuzzocrea S, et al. mTOR inhibition modulates epileptogenesis, seizures and depressive behavior in a genetic rat model of absence epilepsy. Neuropharmacology 2013; 69: 25-36.
128. Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. Expert Rev Neurotherapeut 2018; 18(5): 427-434.
129. Liu Z, Yang C, Meng X, Li Z, Lv C, Cao P. Neuroprotection of edaravone on the hippocampus of kainate-induced epilepsy rats through Nrf2/HO-1 pathway. Neurochem In 2018; 112: 159-165.
130. Singh NS, Vijayanti S, Saha L. Targeting crosstalk between Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 and Nuclear factor kappa beta pathway by Nrf2 activator dimethyl fumarate in epileptogenesis. Int J Neurosc 2018; 128(10): 987-994.
131. Shi Y, Miao W, Teng J, Zhang L. Ginsenoside Rb1 Protects the Brain from Damage Induced by Epileptic Seizure via Nrf2/ARE Signaling. Cell Physiol Biochem 2018; 45(1): 212-225.
132. Rowley S, Patel M. Mitochondrial involvement and oxidative stress in temporal lobe epilepsy. Free Radic Biol Med 2013; 62: 121-131.
133. Kovac S, Dinkova Kostova AT, Herrmann AM, Melzer N, Meuth SG, Gorji A. Metabolic and homeostatic changes in seizures and acquired epilepsy—mitochondria, calcium dynamics and reactive oxygen species. Int J Mol Sci 2017; 18(9): E1935.
134. Cieślak M, Wojtczak A, Komoszyński A. Role of the purinergic signaling in epilepsy. Pharmacol Rep 2017; 69(1): 130-138.
135. Burnstock G. Purinergic signalling: therapeutic developments. Front Pharmacol 2017; 8: 661.
136. Beamer E, Fischer W, Engel T. The ATP-gated P2X7 receptor as a target for the treatment of drug-resistant epilepsy. Front Neurosci 2017; 11: 21.
137. Carletti F, Gambino G, Rizzo V, Ferraro G, Sardo P. Involvement of TRPV1 channels in the activity of the cannabinoid WIN 55,212-2 in an acute rat model of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 2016; 122: 56-65.
138. Shutov LP, Warwick CA, Shi X, Gnanasekaran A, Shepherd AJ, Mohapatra DP, et al. The complement system component C5a produces thermal hyperalgesia via macrophage-to-nociceptor signaling that requires NGF and TRPV1. J Neurosc 2016; 36(18): 5055-5070.
139. Kaur R, Ambwani SR, Singh S. Endocannabinoid system: a multi-facet therapeutic target. Curr Clin Pharmacol 2016; 11(2): 110-117.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]