Neuroprotective Effects of α-Pinene on Memory Impairment and Apoptosis in a Pentylenetetrazol-Induced Kindling Model of Epilepsy in Rats

Paria Hashemi[1], Donya Nazarinia[2*], Mojtaba Dolatshahi[2]

[1]Neurosciences Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
[2]Department of Physiology, School of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran

Article Info:

Received: **9 May 2026** ***Revised:*** **28 May 2026** ***Accepted*****: 8 July 2026**

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by recurrent and spontaneous seizures. α-Pinene, a monoterpene found in plant essential oils, has been shown in neuroscience studies to exhibit significant biological activities, particularly anti-inflammatory and antioxidant effects. This study aimed to investigate the neuroprotective effects of α-pinene on memory impairment and neuronal apoptosis in a pentylenetetrazol (PTZ)-induced kindling model of epilepsy in rats. ***Materials and Methods:*** Male Wistar rats were randomly divided into five groups: Control, PTZ-induced kindling (intraperitoneal injection of 45 mg/kg PTZ for 10 consecutive days), PTZ + α-pinene 50 mg/kg, PTZ + α-pinene 100 mg/kg, and α-pinene 100 mg/kg. Seizure behaviors were assessed using the modified Racine scale. Short-term spatial working memory and passive avoidance memory were assessed using the Y-maze and shuttle box apparatus, respectively. Cytochrome c and caspase-3 levels were measured in hippocampal tissue using ELISA. ***Results:*** Our findings showed that PTZ-treated rats exhibited more severe seizures and pronounced memory impairment. α-Pinene, at both doses, significantly attenuated seizure intensity and duration compared with the PTZ group. Treatment with α-pinene (100 mg/kg) significantly increased latency to enter the dark chamber in the passive avoidance test and improved spontaneous alternation behavior in the Y-maze test. In addition, cytochrome c and caspase-3 levels were significantly reduced in the α-pinene (100 mg/kg) group compared with the PTZ group. ***Conclusion:*** Our findings suggest that α-pinene exerts anticonvulsant effects and improves memory performance in the PTZ-induced kindling rat model of epilepsy, potentially through modulation of apoptotic pathways, as evidenced by reduced cytochrome c and caspase-3 levels.

Keywords:

1. Pentylenetetrazole
2. Seizures
3. Hippocampus
4. Caspase 3
5. Spatial Learning

***Corresponding Author:** Donya Nazarinia
Email: *e_nazarinia@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

اثرات محافظت‌کننده عصبی آلفاپاینن بر اختلال حافظه و آپوپتوز در مدل صرع کیندلینگ القا شده با پنتیلن‌تترازول در موش صحرایی

پریا هاشمی[۱]، دنیا نظری نیاء[۲*]، مجتبی دولتشاهی[۲]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۹ اردیبهشت ۱۴۰۵ **اصلاحیه:** ۷ خرداد ۱۴۰۵ **پذیرش:** ۱۷ تیر ۱۴۰۵

چـــــکیده

مقدمـــه: صـرع یـک اخـتلال مزمـن عصـبی اسـت کـه بـا بـروز تشـنج‌های مکـرر و خودبه‌خـودی مشـخص می‌شـود. آلفاپاینـن، یـک مونوترپـن موجـود در اسـانس گیاهـان، در مطالعـات علـوم اعصـاب دارای فعالیت‌هـای زیسـتی قابل‌توجـهی، به‌ویـژه اثـرات ضدالتهـابی و آنتی‌اکسیـدانی، شـناخته شـده اسـت. ایـن مطالعـه بـا هـدف بـررسی اثـرات نوروحافظـتی آلفاپاینـن بـر اخـتلال حافظـه و آپوپتـوز نـورونی در مـدل کیندلینـگ صـرع القاشـده بـا پنتیلن‌تتـرازول (PTZ) در مـوش صحرایـی انجـام شـد. **مـواد و روش‌هـا:** موش‌هـای صحرایـی نـر نـژاد ویسـتار به‌طـور تصـادفی بـه پنـج گـروه شـامل کنترل، کیندلینـگ القاشـده بـا PTZ (تزریـق داخـل صفـاقی PTZ بـا دوز ۴۵ میلی‌گـرم بـر کیلوگـرم بـه مـدت ۱۰ روز متـوالی)، PTZ+آلفاپاینـن (۵۰ میلی‌گـرم بـر کیلوگـرم)، PTZ+آلفاپاینـن (۱۰۰ میلی‌گـرم بـر کیلوگـرم) و آلفاپاینـن (۱۰۰ میلی‌گـرم بـر کیلوگـرم) تقسیـم شـدند. رفتارهـای تشـنجی بـا اسـتفاده از مقیـاس اصلاح‌شـده راسیـن ارزیـابی شـد. حافظـهٔ‌کاری فضـایی کوتاه‌مـدت و حافظـه اجتنـابی غیرفعـال به‌ترتیـب بـا آزمـون Y-maze و دسـتگاه شـاتل‌باکس مـورد بـررسی قـرار گرفتنـد. همچنیـن، میـزان سیتوکـروم c و کاسـپاز-۳ در بافـت هیپوکامـپ بـا اسـتفاده از روش الایـزا اندازه‌گیـری شـد. **یافته‌هـا:** نتایـج نشـان داد کـه موش‌هـای صحرایـی دریافت‌کننـده PTZ تشـنج‌های شـدیدتر و اخـتلال حافظـه بارزتـری را نسـبت بـه گـروه کنتـرل نشـان دادنـد. تجویـز آلفاپاینـن در هـر دو دوز، شـدت و مـدت تشـنج را در مقایسـه بـا گـروه PTZ به‌طـور معنـی‌داری کاهـش داد. درمـان بـا آلفاپاینـن در دوز ۱۰۰ میلی‌گـرم بـر کیلوگـرم، زمـان تأخیـر ورود بـه محفظـه تاریـک را در آزمـون اجتنـاب غیرفعـال به‌طـور معنـی‌داری افزایـش داد و عملکـرد تنـاوب خودبه‌خـودی را در آزمـون Y-maze بهبـود بخشیـد. علاوه بـر ایـن، سـطوح سیتوکـروم c و کاسـپاز-۳ در گـروه دریافت‌کننـده آلفاپاینـن (۱۰۰ میلی‌گـرم بـر کیلوگـرم) در مقایسـه بـا گـروه PTZ به‌طـور معنـی‌داری کاهـش یافـت. **نتیجه‌گیـری:** یافته‌هـای ایـن مطالعـه نشـان می‌دهـد کـه آلفاپاینـن در مـدل کیندلینـگ صـرع القاشـده بـا PTZ دارای اثـرات ضدتشـنجی اسـت و عملکـرد حافظـه را بهبـود می‌بخشـد. ایـن اثـرات احتمـالاً از طریـق تعدیـل مسیرهـای آپوپتـوز، کـه بـا کاهـش سـطوح سیتوکـروم c و کاسـپاز-۳ همـراه اسـت، اعمـال می‌شـوند.

واژه‌های کلیدی:

۱- پنتیلین تترازول
۲- تشنج
۳- هیپوکامپ
۴- کاسپاز-۳
۵- حافظه فضایی

***نویسنده مسئول:** دنیا نظری نیاء

پست الکترونیک: *e_nazarinia@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

مقدمه

صرع به‌عنوان یک نوع شایع از بیماری مزمن و پیش‌رونده سیستم عصبی مرکزی شناخته شده است که با برانگیختگی غیر طبیعی نورون‌های مغز منجر به بروز تشنج‌های مداوم و غیرقابل پیش بینی می‌شود (۱). صرع به طور جدی بر وضعیت سلامت و کیفیت زندگی افراد مبتلا تأثیر می‌گذارد. این بیماری، در فهرست بیماری‌های مهم نیازمند کنترل قرار دارد (۲). سالانه حدود پنج میلیون نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند و بیش از ۶۵ میلیون نفر در سراسر جهان به صرع و بیماری‌های همراه آن مبتلا هستند (۳). اختلالات روانی و عصبی همراه مانند اضطراب، افسردگی، اختلالات شناختی و کاهش عملکرد حافظه در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران مصروع شایع است (۴). به‌ویژه، مشکلات حافظه در صرع لوب تمپورال گزارش شده است که به علت درگیری نواحی و ساختارهای مغزی مرتبط با فرآیندهای حافظه از جمله هیپوکامپ و قشر مغزی در حین حملات تشنجی می‌باشد (۵). بیماران مبتلا به صرع اختلال حافظه را به صورت فراموشی گذرا[1]، طولانی مدت که در آن خاطرات کسب شده جدید طی روزها تا هفته‌ها از بین می‌روند و اختلال حافظه راه دور[2] که در آن حقایق مربوط به زندگی گذشته فرد فراموش می‌شود، تجربه می‌کنند (۸-۶).

عوامل زمینه‌ساز اختلالات شناختی مرتبط با صرع کاملا مشخص نیستند. برخی از گزارش‌ها گویای آن است که وقوع تشنجات مزمن و مکرر در بیماران مبتلا به صرع از علل اصلی نواقص شناختی به شمار می‌رود (۹). همچنین، عوامل زمینه ساز دیگر این اختلالات به مرگ سلول‌های عصبی، دژنراسیون نورونی و التهاب عصبی ربط داده شده است. کاهش حافظه با تخریب عصبی در هیپوکامپ مرتبط است (۱۰).

مدل‌های حیوانی متعددی برای القای صرع در جوندگان معرفی شده است. از میان آن‌ها، مدل القای صرع کیندلینگ با پنتیلن‌تترازول (PTZ[3])، مدلی معتبر برای بررسی اختلالات شناختی است. کیندلینگ القا شده توسط PTZ، سبب القای مدل طولانی مدت صرع با افزایش تدریجی شدت تشنج ها می‌شود و می‌تواند تغییراتی را در سطوح سلولی و مولکولی ایجاد کند که به درک و فهم مکانیسم‌های اپی‌لپتوژنیک صرع کمک کند (۱۱). محققین از این مدل که یک الگوی کاملا تثبیت شده است برای بررسی فرآیندهای دخیل در اپی‌لپتوژنز و همچنین اختلالات شناختی و سایکوپاتولوژیک ناشی از تشنج‌ها بهره گرفته‌اند (۱۳، ۱۲).

اختلال عملکرد میتوکندری پس از تشنج‌های طولانی مدت علت دیگر مرگ سلول‌های عصبی است (۱۵، ۱۴). یکی از تظاهرات اختلال عملکرد میتوکندری حین حملات صرع، افزایش نفوذپذیری منافذ انتقالی میتوکندری و آزاد شدن سیتوکروم C به داخل سیتوزول است (۱۶). سیتوکروم C پروتئین کلیدی است که می‌تواند باعث مرگ سلول‌های میتوکندری شود. آزادسازی سیتوکروم C میتوکندری، واقعه‌ای کلیدی در فعال‌سازی کاسپاز-۳ است که یک مرحله اصلی در شروع آپوپتوز به شمار می‌آید (۱۷). فعال شدن کاسپاز-۳ به‌عنوان پروتئاز اجرایی اصلی در آغاز مرگ سلولی آپوپتوز شناخته شده است (۱۸). افزایش فعالیت مسیرهای آپوپتوزی در صرع در مطالعات بسیاری بررسی شده است، که از نشانه‌های بارز آن فعالیت بیش از حد سیتوکروم c و کاسپاز-۳ است (۱۹).

با وجود داروهای ضد تشنج بسیاری از آن‌ها تنها علائم را کنترل می‌کنند و حدود ۳۰ درصد بیماران مقاوم به درمان هستند (۲۰). همچنین، این داروها در حال حاضر عوارض جانبی متعددی مانند اختلالات حافظه، ناراحتی‌های گوارشی، پوکی استخوان، افسردگی، خستگی، تهوع و سرگیجه را به همراه دارند (۲۱). بنابراین، نیاز مبرم و ضروری به تدوین داروهای ضد تشنج با اثربخشی بالا و حداقل عارضه جانبی وجود دارد. داروهای گیاهی می‌توانند منابع امیدوارکننده و ارزشمندی از ترکیبات دارویی را فراهم کنند. اخیرا محققان بر روی نقش ترکیبات گیاهی به ویژه مونوترپن‌ها در اختلالات عصبی از جمله صرع تمرکز کرده‌اند (۲۲).

آلفاپاینن یک مونوترپن با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدتشنجی است که در مدل‌های مختلف عصبی اثرات مفیدی نشان داده است (۲۶-۲۲). آلفاپاینن سبب بهبود عملکرد حافظه با افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی، مهار استیل کولین استراز و افزایش دوپامین به واسطه مهار مونوآمین اکسیداز شده است (۲۵). همچنین، آلفاپاینن در مدل صرع القا شده با کاینیک اسید که یک مدل القایی صرع لوب گیجگاهی است، عملکرد

[1] Episodic amnesia
[2] Remote memory impairment
[3] Pentylenetetrazol

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

حافظه بازشناختی و اجتنابی را با فعال سازی مسیر سیگنالینگ BDNF/TrkB/CREB افزایش داده و شدت تشنجات را از طریق افزایش سطح فعالیت فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی و مهار فعالیت مسیرهای آپوپتوتیک به طرز قابل توجهی کاهش داده است (۲۷).

تاکنون مطالعه‌ای که نقش آلفاپاینن را در مقابله با اختلال حافظه در مدل صرع کیندلینگ القا شده با پنتیلن تترازول بررسی کرده باشد انجام نشده است. بنابراین، با توجه به اثرات محافظت کننده قابل توجه آلفاپاینن در پژوهش‌های اخیر، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر آلفاپاینن بر عملکرد حافظه و سطوح پروتئین های سیتوکروم C و کاسپاز-۳ در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی تحت مدل صرع کیندلینگ القا شده با پنتیلن تترازول بود.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، با سن ۸ هفته و وزن ۳۰ ± ۲۷۰ گرم از مرکز تحقیقات تجربی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه شدند. حیوانات در دوره‌های متناوب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای میانگین ۳ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد در طول مراحل آزمایش نگهداری شدند. دسترسی آن‌ها به آب و غذا آزاد بود. محیط آزمایشگاه پیش از انجام آزمایش‌ها برای موش‌ها آماده‌سازی شد تا حیوانات با شرایط آن سازگار شوند. تمامی مراحل مربوط به نگهداری و آزمایش حیوانات در این مطالعه بر اساس «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی» مصوب مؤسسه ملی سلامت (NIH[4]) ایالات متحده انجام شد و توسط مؤسسه ملی توسعه تحقیقات پزشکی ایران نیماد در سال ۲۰۱۷ (شماره گواهی ۹۵۸۶۹۲) و نیز کمیته اخلاق در تحقیقات حیوانی دانشگاه علوم پزشکی دزفول (دزفول، ایران) تأیید گردید. حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه (۶ تایی) تقسیم شدند.

کنترل: دریافت‌کننده حلال آلفاپاینن (نرمال سالین حاوی ۱۰ درصد دی‌متیل‌سولفوکسید) به‌صورت داخل‌صفاقی.

PTZ+ سالین: القای کیندلینگ شیمیایی با تزریق داخل‌صفاقی PTZ (۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۱۰ روز متوالی.

آلفاپاینن (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) + PTZ: تزریق آلفاپاینن یک ساعت پیش از PTZ (همان دوز و دوره کیندلینگ).

آلفاپاینن (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) + PTZ: مشابه گروه قبل با دوز بالاتر آلفاپاینن.

آلفاپاینن (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به تنهایی: بدون دریافت PTZ، فقط آلفاپاینن در همان زمان‌بندی.

در گروه‌های ۳ و ۴، تزریق آلفاپاینن یک ساعت قبل از هر تزریق PTZ انجام شد.

حدود ۵-۳ دقیقه پس از تزریق PTZ، رفتارهای تشنجی حیوانات طی ۳۰ دقیقه توسط دوربین فیلم برداری و مشاهده ثبت شده و بر اساس مقیاس تعدیل‌شده‌ی تشنج راسین امتیازبندی شدند (۲۸):

مرحله ۰: بدون تشنج
مرحله ۱: لرزش سبیل‌ها و گوش‌ها
مرحله ۲: توقف حرکتی همراه با لرزش‌های آشکارتر
مرحله ۳: حرکات پرشی میوکلونیک
مرحله ۴: تشنج تونیک-کلونیک در حالی‌که حیوان هنوز روی پاهایش ایستاده است
مرحله ۵: تشنج تونیک-کلونیک همراه با از دست دادن رفلکس راست‌کننده بدن
مرحله ۶: تشنج تونیک-کلونیک همراه با بالا رفتن و پریدن‌های بی‌هدف و شدید
مرحله ۷: تشنج کشنده

همانطور که توسط معیارهای راسین ذکر شد پس از تزریق PTZ، موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه از نظر امتیازدهی رفتاری حیوانات تحت نظر قرار گرفتند و در مورد ساعت اولین پرش میوکلونیک (FMJ[5])، ساعت شروع تشنج‌های تونیک-کلونیک عمومی (oGTCS[6]) و مدت زمان تشنج‌های تونیک-کلونیک عمومی (dGTCS[7]) داده‌ها ثبت شد. در روزهای هفتم تا دهم آزمون‌های رفتاری سنجش حافظه بازشناختی و اجتنابی غیرفعال به ترتیب با استفاده از ماز وای و دستگاه شاتل باکس انجام شد.

آزمون ماز وای و اندازه گیری رفتار تناوب

برای تعیین حافظه کاری فضایی کوتاه‌مدت با نظارت بر تغییرات خودجوش در رفتار، از دستگاه ماز وای[8] استفاده شد. این دستگاه متشکل از سه بازوی هم اندازه به نام‌های A، B و C با ابعاد ۳۰ سانتی‌متر ارتفاع، ۱۵ سانتی‌متر عرض و ۴۰ سانتی‌متر طول است. هر موش در انتهای بازوی A قرار داده شد و اجازه یافت که به مدت ۱۰ دقیقه آزادانه بازوهای ماز را کاوش کند. رفتار حیوانات توسط یک آزمایشگر که از گروه‌های درمانی بی‌اطلاع بود، ارزیابی گردید. بازوهای ماز بین آزمایش‌ها با ۱۰ درصد اتانول تمیز می‌شد تا آثار باقیمانده بویایی حذف شوند. رفتار تناوب خودبه‌خودی به‌عنوان ورود متوالی

[4] National Institutes of Health
[5] First myoclonic jerk
[6] Onset of the generalized tonic-clonic seizures (sec)
[7] Duration of the generalized tonic-clonic seizures(sec)
[8] Y-maze

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

به هر سه بازو در مجموعه‌های سه‌تایی هم‌پوشان تعریف شد. زمانی که یک حیوان به سه بازوی مختلف به ترتیب وارد می‌شد، این ورودها ثبت می‌شد. معیار ورود به هر بازو زمانی انجام می‌شد که انتهای دم موش و پاهای عقبی حیوان به طور کامل در بازو قرار می‌گرفت. درصد رفتار تناوب خودبه‌خودی با استفاده از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب (۲- تعداد کل بازوهای وارد شده) ^{x} ۱۰۰ محاسبه گردید (۲۹).

آزمون یادگیری اجتنابی غیرفعال

برای ارزیابی رفتار اجتنابی غیرفعال از دستگاه شاتل باکس با ابعاد تقریبی ۲۰×۲۰×۸۰ سانتی‌متر استفاده شد. این دستگاه شامل دو محفظه‌ی مجزا بود: یکی روشن و دیگری تاریک که توسط درب گیوتینی از یکدیگر جدا می‌شد. در کف محفظهٔ تاریک، میله‌های فلزی تعبیه شده بودند تا امکان اعمال شوک الکتریکی خفیف به پنجه‌های حیوان فراهم شود. تحریک الکتریکی توسط استیمولاتور با شدت جریان ۱ میلی‌آمپر و به مدت ۱ ثانیه اعمال شد. آزمون در سه مرحلهٔ اصلی و از روز هفتم انجام گرفت ۱. مرحله سازگاری[9] : در این مرحله، هر حیوان به مدت ۵ دقیقه در دو روز متوالی قبل از شروع آزمون اصلی، در داخل دستگاه قرار داده شد تا با محیط آزمایش سازگار شود. ۲. مرحله کسب[10]: در روز سوم این آزمون، حیوان ابتدا در محفظه روشن قرار داده شد و پس از ۲ دقیقه، درِ گیوتینی بین دو محفظه به طور کامل باز شد. مدت‌زمانی که طول می‌کشید تا حیوان از محفظه روشن وارد محفظه تاریک شود به‌عنوان شاخص «تأخیر اولیه[11]» ثبت شد. به محض ورود کامل حیوان به محفظه تاریک، شوک خفیف ۱ میلی‌آمپر، به مدت ۱ ثانیه اعمال گردید. بلافاصله پس از پایان شوک، حیوان به قفس نگهداری خود انتقال داده شد و پس از ۱ دقیقه دوره‌ی استراحت در آن قرار داده شد. آزمون‌هایی که تأخیر اولیه بیش از ۶۰ ثانیه داشتند، از تحلیل حذف شدند. ۳. مرحله یادآوری و نگهداری[12] این مرحله ۲۴ ساعت پس از مرحله کسب (روز چهارم) انجام شد و مشابه مرحله قبل بود، با این تفاوت که هنگام ورود حیوان به محفظه تاریک هیچ شوک الکتریکی‌ای اعمال نمی‌شد.

مدت‌زمانی که حیوان پس از باز شدن در، در محفظه روشن باقی می‌ماند تا وارد محفظه تاریک شود به‌عنوان «تأخیر عبور[13]» ثبت گردید. اگر حیوان طی مدت ۴۸۰ ثانیه (Cutoff time) وارد محفظه تاریک نمی‌شد، زمان مذکور به‌عنوان حد نهایی در نظر گرفته شد (۳۰).

سنجش فرم فعال کاسپاز ۳ و سیتوکروم C

بیست و چهار ساعت پس از پایان آزمون یادگیری اجتنابی غیرفعال، حیوانات با مخلوطی از کتامین و زایلازین تحت بیهوشی عمیق قرار گرفته و ناحیه هیپوکامپ مغز آن‌ها برای انجام بررسی‌های مولکولی و اندازه‌گیری سطح پروتئین های آپوپتوتیک سیتوکروم C و فرم فعال کاسپاز-۳ استخراج گردید. سطح این پروتئین‌ها به روش الایزا بر اساس دستورالعمل کیت‌های تهیه شده از شرکت Abcam اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش با استفاده از نرم‌افزار آماری GraphPad Prism 9 انجام گرفت. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و تست تکمیلی توکی (Tukey) در سطح معنی‌داری $P<0/05$ استفاده شد. نتایج به دست آمده به صورت Mean ± SEM بیان شده‌اند.

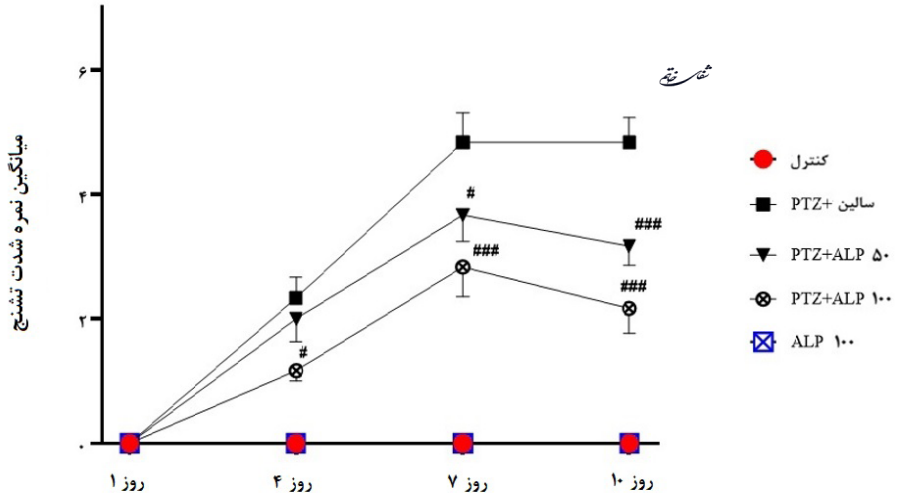
یافته‌ها

ارزیابی اثر آلفاپاینن بر پارامترهای تشنج در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ

نتایج پژوهش ما نشان داد با توجه به روند افزایشی میانگین نمره تشنج در گروه القا شده با PTZ، پیش‌درمان با آلفاپاینن در دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن در روز ۴ علیرغم روند کاهشی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P>0/05$)، اما در روزهای۷ ($P<0/05$) و ۱۰ ($P<0/001$) به طور معنی‌داری شدت تشنج‌های صرعی را در مقایسه با گروه PTZ کاهش داد. همچنین بر اساس داده‌های نمودار ۱در گروه دریافت‌کننده آلفاپینن با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، کاهش معنی‌دار شدت تشنج در روز۴ ($P<0/05$)، روز ۷ و ۱۰ ($P<0/001$) نسبت به گروه PTZ ثبت گردید که نشان‌دهنده اثر محافظتی قوی‌تر این دوز است (نمودار ۱).

[9] Adaptation
[10] Acquisition
[11] Initial Latency = IL
[12] Retention and Recall
[13] Step Through Latency = STL

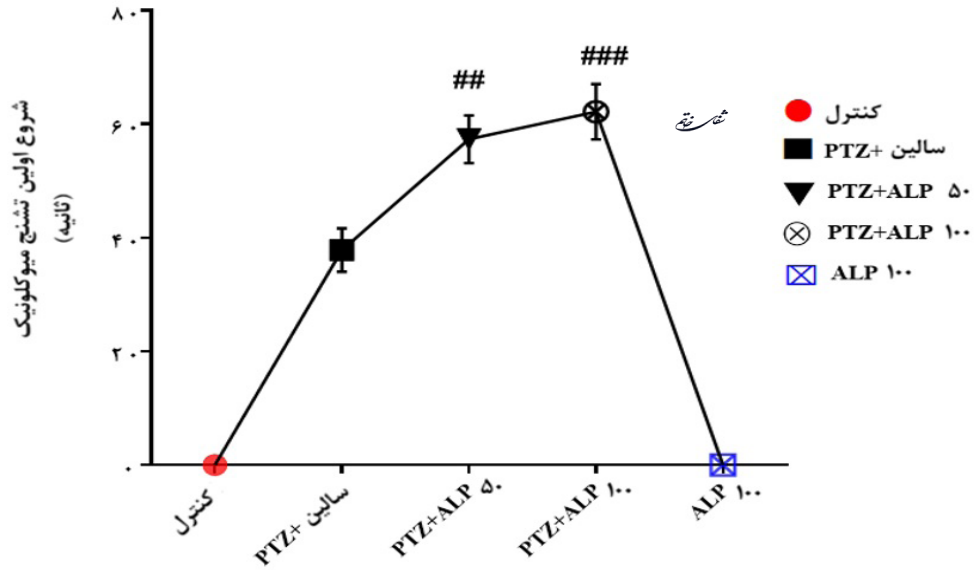
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]



نمودار ۱- ارزیابی اثر آلفاپاینن بر شدت تشنج در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ (n=۶). # P<۰/۰۵ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ. ### P<۰/۰۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ.

نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد وقوع اولین تشنج میوکلونیک (FMJ) در گروه‌های تحت درمان با آلفاپاینن در دوز ۵۰ (P<۰/۰۱) و ۱۰۰ (P<۰/۰۰۱) میلی‌گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه PTZ به طور قابل توجهی به تأخیر افتاد (نمودار۲).

نتایج ما همچنین نشان دادند پیش درمان با آلفا پینن در دوز ۵۰ (P<۰/۰۵) و ۱۰۰ (P<۰/۰۱) میلی‌گرم/کیلوگرم توانست زمان شروع تشنج‌های تونیک–کلونیک ژنرالیزه (oGTCS) در مقایسه با گروه PTZ به طور قابل توجهی به تأخیر بیندازد (نمودار۳). این نتایج حاکی از



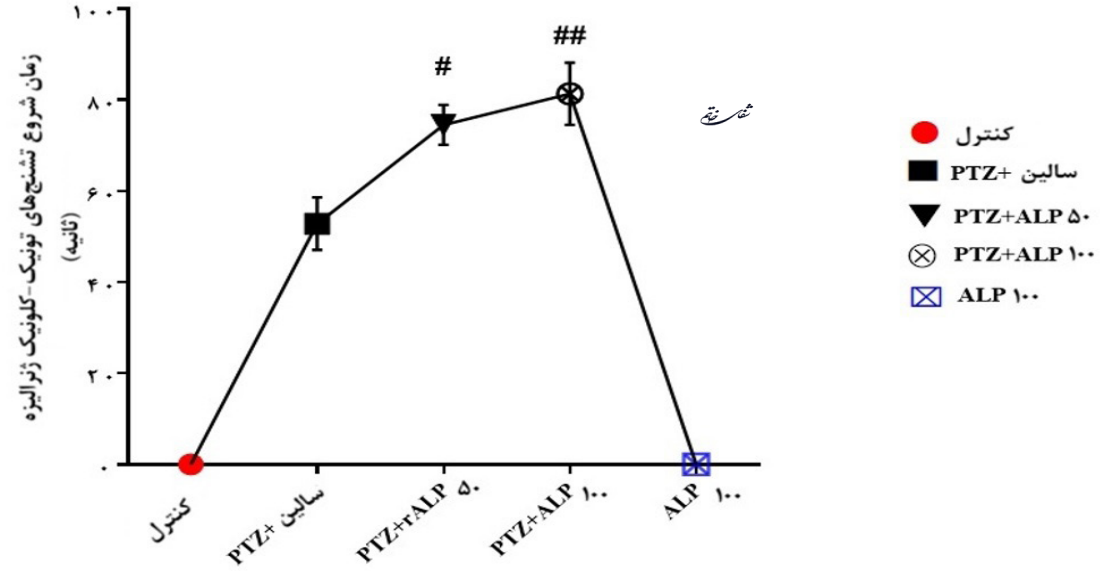
نمودار ۲- ارزیابی اثر آلفاپاینن بر وقوع اولین تشنج میوکلونیک(FMJ) در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ (n=۶). ## P<۰/۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ. ### P<۰/۰۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

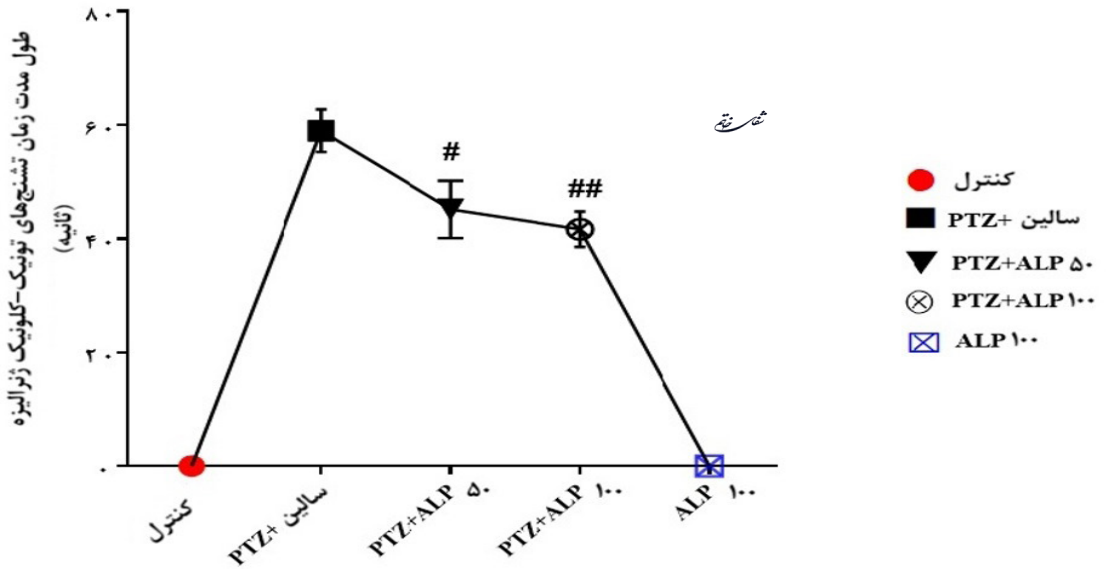
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

آن است که آلفاپاینن با به تعویق انداختن طول مدت زمان تشنج‌های تونیک–کلونیک ژنرالیزه، می‌تواند شدت پیشرفت حملات صرعی را در مدل PTZ کاهش دهد.

مطابق با نمودار ۴ آلفاپاینن مدت زمان تشنج‌های تونیک-کلونیک ژنرالیزه (dGTCS) را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه سالین+PTZ کاهش داد؛ به‌گونه‌ای که این کاهش در گروه PTZ+۵۰ALP معنی‌دار (P<۰/۰۵) و در گروه PTZ+۱۰۰ALP برجسته‌تر و با سطح معنی‌داری بالاتر (P<۰/۰۱) بود. این نتایج بیانگر آن است که آلفاپاینن به‌صورت وابسته به دوز، مدت‌زمان تشنج‌های تونیک–کلونیک ژنرالیزه القاشده با PTZ را کاهش می‌دهد.



نمودار ۳- ارزیابی اثر آلفاپاینن بر زمان شروع تشنج‌های تونیک–کلونیک ژنرالیزه (oGTCS) در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ (n=۶). # P<۰/۰۵ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ. ## P<۰/۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ.



نمودار ۴- اثر آلفاپاینن بر طول مدت زمان تشنج‌های تونیک–کلونیک ژنرالیزه (dGTCS)در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ (n=۶). # P<۰/۰۵ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ. ##P<۰/۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ.

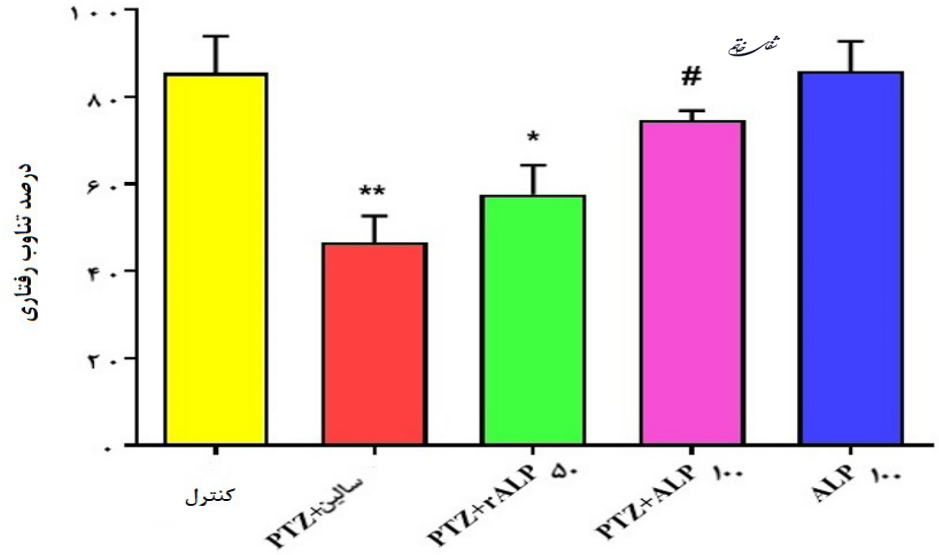
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

ارزیابی اثر آلفاپاینن بر آزمون Y-maze و بررسی رفتار تناوب در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ

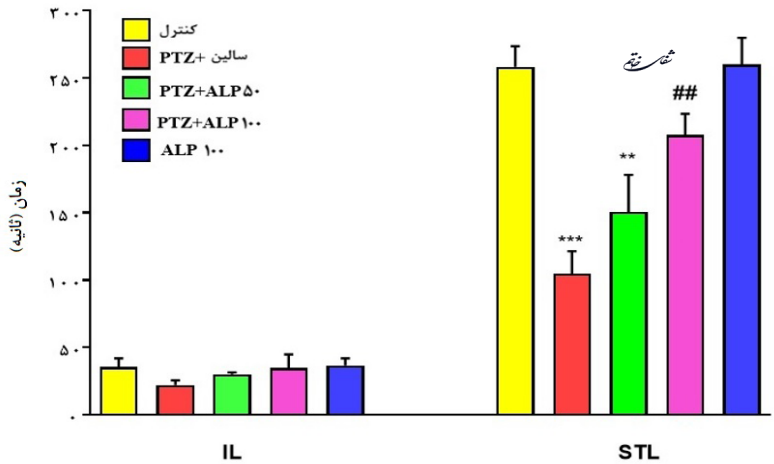
نتایج حاصل از درصد تناوب رفتاری (Alternation%)، که شاخصی از حافظهٔکاری فضایی کوتاه‌مدت از نوع بازشناختی در جوندگان است، در تصویر ۵ نشان داده شده است. تحلیل داده‌ها نشان داد که القای تشنج توسط PTZ موجب کاهش معنی‌دار درصد تناوب رفتاری در گروه سالین+PTZ نسبت به گروه کنترل شد (P<۰/۰۱)، که بیانگر اختلال در حافظهٔکاری فضایی است. همچنین، گروه پیش‌درمان‌شده با آلفاپاینن در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (PTZ+۵۰ALP) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری در درصد تناوب رفتاری نشان داد (P<۰/۰۵)، اگرچه میانگین این گروه نسبت به گروه سالین+PTZ افزایش یافته بود. در مقابل، پیش‌درمان با آلفاپاینن در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (PTZ+۱۰۰ALP) موجب افزایش معنی‌دار درصد تناوب رفتاری نسبت به گروه سالین+PTZ شد (P<۰/۰۵)، که نشان‌دهنده بهبود حافظهٔکاری فضایی و اثر محافظتی آلفاپاینن در این دوز است. علاوه بر این، تجویز آلفاپاینن با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌تنهایی (۱۰۰ALP) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد (P>۰/۰۵)،که بیانگر عدم تأثیر نامطلوب این ترکیب بر عملکرد حافظه در شرایط فیزیولوژیک است.

ارزیابی اثر آلفاپاینن بر آزمون یادگیری اجتنابی غیر فعال در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ

آلفاپاینن می‌تواند نقش مهمی در بهبود اختلال حافظه اجتنابی غیر فعال ناشی از تزریق PTZ ایفا کند. در هیچکدام از گروه‌های آزمایش تغییر معنی‌داری در مورد تاخیر اولیه در مقایسه با گروه کنترل وجود ندارد. مطابق با نمودار ۶ میزان تاخیر اولیه در حین عبور (STL) در گروه سالین+PTZ (P<۰/۰۰۱) و گروه PTZ+۵۰ALP (P<۰/۰۱) به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. درمان با آلفاپاینن در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم باعث افزایش مدت زمان STL شد (P<۰/۰۱) که نشان‌دهنده بهبود یادگیری اجتنابی غیرفعال است.



نمودار ۵- اثر آلفاپاینن بر آزمون Y-maze و بررسی رفتار تناوب در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ (n=۶). * P<۰/۰۵ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل. ** P<۰/۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل. # P<۰/۰۵ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ.



نمودار ۶- اثر آلفاپاینن بر میزان تاخیر اولیه و تاخیر در حین عبور در آزمون یادگیری اجتنابی غیر فعال در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ (n=۶). ** P<۰/۰۱ و *** P<۰/۰۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل. ## P<۰/۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ.

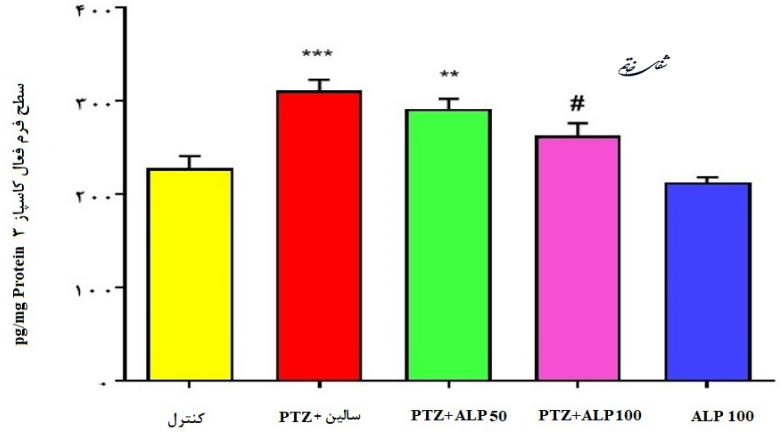
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

ارزیابی اثر آلفاپاینن بر سطح فرم فعال کاسپاز ۳ در بافت هیپوکامپ در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ

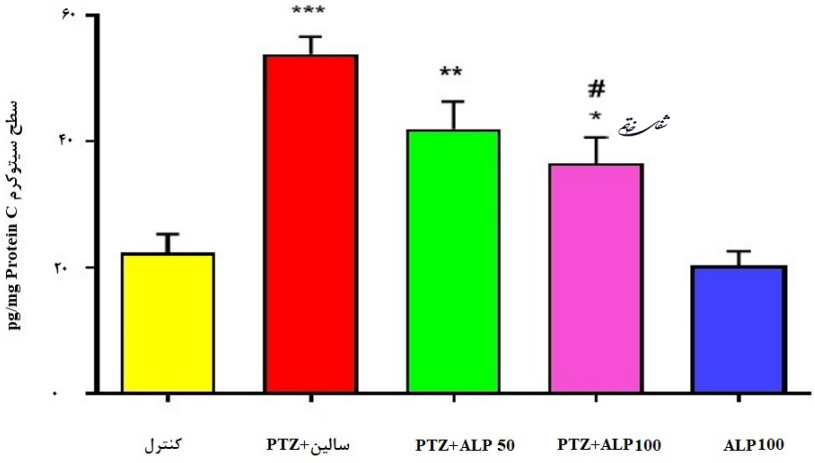
به منظور بررسی میزان آپوپتوز سلولی، سطح فرم فعال کاسپاز ۳ در بافت هیپوکامپ اندازه گیری شد (نمودار۷). نتایج نشان داد که القای تشنج با PTZ منجر به افزایش معنی‌دار سطح این پروتئین در گروه مدل نسبت به گروه کنترل شده است (P<۰/۰۰۱). در مقابل، تجویز دوز ۱۰۰ میلی‌گرم آلفا پینن به طور معنی‌داری مانع از افزایش سطح این شاخص آپوپتوتیک شد (P<۰/۰۵). شایان ذکر است که دوز ۵۰ میلی‌گرم علی‌رغم کاهش نسبی، همچنان سطح بالاتری از کاسپاز ۳ را نسبت به گروه کنترل نشان داد (P<۰/۰۱). همچنین، سطح فرم فعال پروتیین کاسپاز ۳ در گروه ۱۰۰ALP تفاوت آماری معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد، که تأییدکننده عدم القای مسیرهای آپوپتوتیک توسط این ترکیب در بافت سالم است.

ارزیابی اثر آلفاپاینن بر سطح سیتوکروم C در بافت هیپوکامپ در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ

آنالیز بیوشیمیایی بافت هیپوکامپ نشان داد که القای تشنج توسط PTZ منجر به اختلال جدی در تمامیت غشای میتوکندری و متعاقباً نشت گسترده سیتوکروم C به فضای سیتوزولی در گروه سالین+PTZ در مقایسه با گروه کنترل شده است (P<۰/۰۰۱) (نمودار۸). با این حال، پیش‌تیمار با آلفاپاینن در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم (PTZ+۱۰۰ALP) توانست به طور معنی‌داری سطح این شاخص را نسبت به گروه تشنجی کاهش دهد (P<۰/۰۵). اگرچه دوز ۵۰ میلی‌گرم (PTZ+۵۰ALP) نیز روند کاهشی را نشان داد، اما سطح سیتوکروم C در این گروه همچنان تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت (P<۰/۰۱). شایان ذکر است که تجویز آلفاپاینن به تنهایی در گروه ۱۰۰ALP هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در شاخص سیتوکروم C نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد.



نمودار ۷- اثر آلفاپاینن بر سطح فرم فعال کاسپاز۳ در بافت هیپوکامپ در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ (n=۶). ** P<۰/۰۱ و *** P<۰/۰۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل. # P<۰/۰۵ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ.



نمودار ۸- اثر آلفاپاینن بر سطح سیتوکروم C در بافت هیپوکامپ در مدل صرع ناشی از تزریق PTZ (n=۶). *P<۰/۰۵، ** P<۰/۰۱ و *** P<۰/۰۰۱ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل. # P<۰/۰۵ سطوح معنی‌داری در مقایسه با گروه PTZ.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر اثرات مفید بالقوه تیمار با آلفاپاینن در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر رفتارهای تشنجی و عملکرد حافظه در مدل صرع کیندلینگ القا شده با PTZ مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که آلفاپاینن می‌تواند سبب اعمال اثرات ضدتشنجی و محافظت کننده عصبی در مقایسه با گروه صرعی شود. همچنین، آلفاپاینن در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قادر به بهبود عملکرد حافظه بازدارنده غیرفعال و حافظه فضایی کاری کوتاه مدت از طریق تضعیف فاکتورهای آپوپتوتیک سیتوکروم C و کاسپاز-۳ شد.

تعداد زیادی از افراد مبتلا به صرع از کاهش یادگیری، اختلال حافظه و اختلالات رفتاری رنج می‌برند (۳۱، ۳۲). اثرات منفی این بیماری کیفیت زندگی را کاهش داده و منجر به اختلال در عملکرد حافظه کوتاه مدت و بلند مدت می‌شود (۳۳). تزریق PTZ منجر به مرگ نورون‌ها و فعال‌سازی سلول‌های گلیال در نواحی خاصی از هیپوکامپ می‌شود (۳۴). مدل صرع کیندلینگ القا شده با PTZ یک الگوی کاملاً تثبیت‌شده و معتبر برای بررسی فرآیندهای زمینه‌ساز صرع‌زایی اختلالات شناختی ناشی از تشنج‌ها به کار می‌رود (۳۵، ۳۶). مطالعاتی، اختلالات یادگیری و حافظه ناشی از کیندلینگ PTZ را نشان داده‌اند که در آزمون ماز آبی موریس عملکرد ضعیفی دارند (۳۹-۳۷). مطابق با یافته‌های پژوهش‌های پیشین، مطالعه حاضر نیز نشان داد که گروه‌های صرعی شده با PTZ دچار افت عملکرد حافظه بازدارنده غیرفعال شدند که از طریق کاهش معنی‌دار زمان تأخیر ورود به بخش تاریک نسبت به گروه کنترل مشخص گردید (۴۰). همچنین، نتایج آزمون ماز وای نشان داد که درصد رفتار تناوب خود به خودی در این گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. در حالی که، تیمار با آلفاپاینن در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عملکرد هر دو نوع حافظه مورد بررسی در مطالعه حاضر را در مقایسه با گروه دریافت کننده PTZ به طور معنی‌داری بهبود بخشید. پژوهش ما از این نظر با یافته‌های مطالعات دیگر مطابقت و هم خوانی دارد. در همین راستا، مطالعات متعددی اثرات محافظت‌کننده عصبی آلفاپاینن را در مدل‌های عصبی بررسی کرده‌اند. آلفاپاینن در مدل نقص حافظه ناشی از اسکوپولامین، منجر به بهبود یادگیری و حافظه با افزایش سنتز استیل‌کولین و مهار پاسخ‌های اکسیداتیو گردید (۴۱). آلفاپاینن در مدل حیوانی هانتینگتون القا شده با تری‌نیتروپروپیونیک اسید سبب مهار تضعیف حافظه بازدارنده غیرفعال از طریق کاهش سطح بیان ژن کینز وابسته به سیکلین نوع ۵ شده است (۴۲). این مونوترپن در مدل القای حیوانی بیماری پارکینسون نیز اثرات بهبود دهنده حافظه را با ایجاد اثرات آنتی‌اکسیدانی، آنتی کولین استراز نشان داده است (۲۵). خوش نظر و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند که آلفاپاینن می‌تواند عملکرد حافظه فضایی را در آزمون ماز آبی موریس از طریق اعمال خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی در مدل حیوانی آلزایمر افزایش دهد (۲۳). بنابراین، این گزارشات به همراه مطالعه حاضر تأیید کننده این مطلب است که آلفاپاینن می‌تواند قابلیت اعمال خواص درمانی مطلوب در جهت بهبود و پیشبرد عملکرد حافظه را در مدل‌های متعدد تخریب کننده عصبی داشته باشد.

از سویی دیگر، مطالعات محققان در سال‌های اخیر نشان داده است که مرگ نورونی ممکن است ناشی از تشنج‌های مکرر باشند که منجر به وقوع تغییرات نوروپاتولوژیک وسیع در سطح مولکولی ناحیه هیپوکامپ مغز می‌گردد (۴۳). از دست رفتن نورون‌ها را می‌توان به تحریک پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک، مانند کاسپاز- ۳ و سیتوکروم C نسبت داد (۴۴). کاسپاز-۳ به‌عنوان کاسپاز اصلی مسؤل پیشبرد و اجرای آپوپتوز است که مسئول تغییرات هسته‌ای در آپوپتوز بوده و هم مسیرهای خارجی و هم داخلی می‌توانند منجر به فعال شدن آن شوند (۴۵). هنگامی که کاسپاز-۳ فعال می‌شود، تحت شکافت پروتئولیتیک[14] قرار می‌گیرد و کاسپاز-۳ شکسته[15] را ایجاد می‌کند که این فرم فعال برای واسطه‌گری آپوپتوز ضروری است (۴۶). در طول آپوپتوز، کاسپاز-۳ به دو قطعه (p17 و p12) شکافته می‌شود و به هسته سلول منتقل می‌گردد. پس از شکافت و فعال‌سازی، کاسپاز-۳ می‌تواند کاسپازهای دیگر (مانند ۶، ۷ و ۹) را فعال کرده و منجر به بروز آبشاری از آپوپتوز شود (۴۷). تشخیص کاسپاز-۳ شکسته به همین دلیل یک نشانگر قابل اعتماد برای سلول‌هایی است که از طریق آپوپتوز در حال مرگ هستند (۴۶). بنابراین، ما در این پژوهش سطح این فرم از کاسپاز-۳ را در بافت هیپوکامپ گروه‌های مختلف آزمایشی بررسی نمودیم. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز PTZ منجر به افزایش غلظت کاسپاز-۳ شکسته و سیتوکروم C در بافت هیپوکامپ موش‌های صرعی شده می‌شود. با این حال، این افزایش پس از تیمار با آلفاپاینن در دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور قابل توجهی مهار گردید. برخی از مطالعات، اثرات ضدآپوپتوزی آلفاپاینن را در مدل‌های مختلف عصبی بررسی کرده‌اند. مطالعه خوش نظر و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان داده است که

[14] Proteolytic Cleavage
[15] Cleaved Caspase-3

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

آلفاپاینن در مدل اسکمیک مغزی سبب مهار آپوپتوز بر اساس این شواهد، آلفاپاینن ممکن است با کاهش سطوح پروتئین‌های کاسپاز-۳ و سیتوکروم C، افت شناختی ناشی از PTZ را در موش‌ها مهار کند. موش‌های صرعی شده با PTZ، همانطور که با تغییراتی در درجه بندی شدت و مدت تشنجات طبق مقیاس راسین آزمون ماز وای، آزمون بازدارنده غیرفعال و سطوح افزایش یافته پروتئین های آپوپتوتیک کاسپاز-۳ و سیتوکروم C نشان داده شد، دچار اختلال شناختی بودند. تیمار با آلفاپاینن در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به بهبود قابل توجهی در عملکرد شناختی از طریق کاهش سطح این پروتئین‌های آپوپتوتیک در مقایسه با گروه PTZ شد. این امر نشان می‌دهد که آلفاپاینن پتانسیل کمک به نقص‌های شناختی مرتبط با صرع را دارد.

نتایج حاصل از داده‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که آلفاپاینن نه تنها به‌عنوان یک عامل تعدیل‌کننده قوی ضدتشنج عمل می‌کند، بلکه با حفاظت از نورون‌ها در برابر مرگ برنامه‌ریزی شده آپوپتوز، مکانیسم‌های محافظت عصبی را فعال می‌سازد که منجر به بهبود پایدار عملکرد حافظه می‌شود. این یافته‌ها، آلفاپاینن را به عنوان یک ترکیب اثربخش برای توسعه درمان‌های کمکی جدید در رفع اختلالات شناختی همراه با صرع معرفی می‌کند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی دزفول بابت حمایت های مالی و تامین امکانات انجام مطالعه حاضر تشکر و قدردانی می‌گردد. این مقاله مستخرج از طرح مصوب با کد IR.DUMS.AEC.1402.008 است. هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017; 58(4): 512–21.

2. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção Jr F, Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? Epilepsy & Behavior. 2004; 5(6): 988–94.

3. González-H G, Contreras-García IJ, Sánchez-Huerta K, Queiroz CM, Gallardo Gudiño LR, Mendoza-Torreblanca JG, et al. Levetiracetam reduced the basal excitability of the dentate gyrus without restoring impaired synaptic plasticity in rats with temporal lobe epilepsy. Brain Sciences. 2020; 10(9): 634.

4. Hermann BP, Struck AF, Busch RM, Reyes A, Kaestner E, McDonald CR. Neurobehavioural comorbidities of epilepsy: towards a network-based precision taxonomy. Nature Reviews Neurology. 2021; 17(12): 731–46.

5. Tramoni-Negre E, Lambert I, Bartolomei F, Felician O. Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. Revue neurologique. 2017; 173(7-8): 490–7.

6. Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive impairment in people with epilepsy. Journal of clinical medicine. 2022; 11(1): 267.

7. Blake R, Wroe S, Breen E, McCarthy RA. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. Brain. 2000; 123(3): 472–83.

8. Butler C, Zeman A. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. Brain. 2008; 131(9): 2243–63.

9. Sahraei M, Rezaei F, Papi F. A Survey on the impact of metacognitive beliefs, anxiety, and depression on the stigma of epilepsy in Khoram-Abad, Iran. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 8(3): 20–8.

10. Moghadam BB, Shirian S, Karimzadeh MH, Mashaei KS. The Effect of Astaxanthin on the Treatment of Epilepsy and Brain-Spinal Cord Injury. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.2025; 13(3): 101-114.

11. Khodabandeh H, Keshavarzi S, Moradian P, Edalatmanesh MA. The Effect of Hesperidin on the Cognitive-Behavioral Deficit in a Rat Model of Pentylenetetrazole-Induced Perinatal Seizures. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.2020; 8(4): 1–11.

12. Aghdash SN, Nasirifard S. The Effect of Equeous Datura Stramonium L Seed Extract on Chemical Kindling Induced by Intraperitoneal Injection of Pentylenetetrazole in Mice. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.2015; 3(2): 35-40.

13. Aghdash SN, Nasirifard S. Assessment of aqueous extract of Humulus lupulus effects on seizure induced by intraperitoneal injection of pentylenetetrazole in mice. Neurosci J Shefaye Khatam. 2015; 3: 49–54.

14. Jeżowska-Jurczyk K, Kotas R, Jurczyk P, Nowakowska-Kotas M, Budrewicz S, Pokryszko-Dragan A. Mental disorders in patients with epilepsy. Psychiatr Pol. 2020; 54(1): 51–68.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

15. Zhang X, Wu Z, Zhou X, Tao H. Mitochondrial dysfunction in epilepsy: mechanistic insights and clinical strategies. Molecular Biology Reports. 2025; 52(1): 470.

16. Cock H. The role of mitochondria in status epilepticus. Epilepsia (Series 4). 2007; 48.

17. Glover HL, Schreiner A, Dewson G, Tait SW. Mitochondria and cell death. Nature cell biology. 2024; 26(9): 1434–46.

18. Olney JW, Tenkova T, Dikranian K, Muglia LJ, Jermakowicz WJ, D'Sa C, et al. Ethanol-induced caspase-3 activation in the in vivo developing mouse brain. Neurobiology of disease. 2002; 9(2): 205–19.

19. Chuang Y-C. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in seizure-induced neuronal cell death. Acta Neurol Taiwan. 2010; 19(1): 3–15.

20. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. Pharmacological reviews. 2020; 72(3): 606–38.

21. De Bellis M, d'Orsi G, Rubino EM, Arigliano C, Carella M, Sciruicchio V, et al. Adverse effects of antiseizure medications: a review of the impact of pharmacogenetics and drugs interactions in clinical practice. Frontiers in pharmacology. 2025; 16: 1584566.

22. Hashemi P, Ahmadi S. Alpha-pinene exerts antiseizure effects by preventing oxidative stress and apoptosis in the hippocampus in a rat model of temporal lobe epilepsy induced by kainate. Molecular Neurobiology. 2023; 60(6): 3227–38.

23. Khan-Mohammadi-Khorrami MK, Asle-Rousta M, Rahnema M, Amini R. Neuroprotective effect of alpha-pinene is mediated by suppression of the TNF-α/NF-κB pathway in Alzheimer's disease rat model. Journal of biochemical and molecular toxicology. 2022; 36(5): e23006.

24. Khoshnazar M, Parvardeh S, Bigdeli MR. Alpha-pinene exerts neuroprotective effects via anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanisms in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020; 29(8): 104977.

25. Goudarzi S, Rafieirad M. Evaluating the effect of α-pinene on motor activity, avoidance memory and lipid peroxidation in animal model of Parkinson disease in adult male rats. Research Journal of Pharmacognosy. 2017; 4(2): 53–63.

26. Saeedipour S, Rafieirad M. Anti-anxiety effect of Alpha-pinene in comparison with Diazepam in adult male rats. Feyz Medical Sciences Journal. 2020; 24(3): 253–45.

27. Hashemi P, Ahmadi S. Alpha-pinene moderates memory impairment induced by kainic acid via improving the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway in rat hippocampus. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2023;16:1202232.

28. Lüttjohann A, Fabene PF, van Luijtelaar G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. Physiology & behavior. 2009; 98(5): 579–86.

29. Kraeuter A-K, Guest PC, Sarnyai Z. The Y-maze for assessment of spatial working and reference memory in mice. Pre-clinical models: Techniques and protocols: Springer; 2018. p. 105–11.

30. Taskiran AS, Ergul M. The modulator action of thiamine against pentylenetetrazole-induced seizures, apoptosis, nitric oxide, and oxidative stress in rats and SH-SY5Y neuronal cell line. Chemico-biological interactions. 2021; 340: 109447.

31. Guo L, Gao T, Jia X, Gao C, Tian H, Wei Y, et al. SKF83959 attenuates memory impairment and depressive-like behavior during the latent period of epilepsy via allosteric activation of the sigma-1 receptor. ACS Chemical Neuroscience. 2022; 13(22): 3198–209.

32. Maslarova A, Schröter S, Buchfelder M, Brandner S. FV 16 Long-term potentiation of synaptic plasticity in the temporal cortex of epilepsy patients–in search of a mechanism for memory impairment. Clinical Neurophysiology. 2022; 137: e9.

33. Jung A-r, Park C-h, Choi YS, Yoo JH, Lee HW. Functional brain connectivity and memory impairment in temporal lobe epilepsy (I7. 007). Neurology. 2016; 86(16_supplement): I7. 007.

34. Kaur H, Patro I, Tikoo K, Sandhir R. Curcumin attenuates inflammatory response and cognitive deficits in experimental model of chronic epilepsy. Neurochemistry international. 2015; 89: 40–50.

35. Choudhary KM, Mishra A, Poroikov VV, Goel RK. Ameliorative effect of Curcumin on seizure severity, depression like behavior, learning and memory deficit in post-pentylenetetrazole-kindled mice. European journal of pharmacology. 2013; 704(1-3): 33–40.

36. Safar MM, Shahin NN, Mohamed AF, Abdelkader NF. Suppression of BACE1 and amyloidogenic/RAGE axis by sitagliptin ameliorates PTZ kindling-

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]

induced cognitive deficits in rats. Chemico-Biological Interactions. 2020; 328: 109144.

37. Alachkar A, Ojha SK, Sadeq A, Adem A, Frank A, Stark H, et al. Experimental models for the discovery of novel anticonvulsant drugs: focus on pentylenetetrazole-induced seizures and associated memory deficits. Current pharmaceutical design. 2020; 26(15): 1693–711.

38. Wang L, Ding J, Zhu C, Guo B, Yang W, He W, et al. Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylenetetrazole-kindled mice. International journal of molecular medicine. 2021; 48(6): 219.

39. Pahuja M, Mehla J, Reeta K, Tripathi M, Gupta YK. Effect of Anacyclus pyrethrum on pentylenetetrazole-induced kindling, spatial memory, oxidative stress and rho-kinase II expression in mice. Neurochemical research. 2013; 38(3): 547–56.

40. Erdoğan F, Gölgeli A, Arman F, Ersoy AÖ. The effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory, and learning in rats. Epilepsy & Behavior. 2004; 5(3): 388–93.

41. Lee G, Lee C, Park G, Jang J. Amelioration of scopolamine-induced learning and memory impairment by multiple bioactivities of traditional medicinal herbs for treatment of neurodegenerative diseases. Evid Based Complement Alternat Med Available from. 2017; 2017.

42. Hashemi P, Moloudi MR, Rahmani H, Vahabzadeh Z, Izadpanah E. Alpha-Pinene Effect on Passive Avoidance Memory and CDK5 Gene Expression in the Rat Model of Huntington's Disease Induced by 3-Nitropropionic Acid. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2024; 29(1): 34–45.

43. Kotloski R, Lynch M, Lauersdorf S, Sutula T. Repeated brief seizures induce progressive hippocampal neuron loss and memory deficits. Progress in brain research. 2002; 135: 95–110.

44. Tobon-Arroyave S, Villegas-Acosta F, Ruiz-Restrepo S, Vieco-Duran B, Restrepo-Misas M, Londoño-López M. Expression of caspase-3 and structural changes associated with apoptotic cell death of keratinocytes in oral lichen planus. Oral diseases. 2004; 10(3): 173–8.

45. Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles M, Campo-Trapero J, Gil-Montoya J, Esparza-Gómez G, Cano-Sánchez J, et al. No differences in caspase-3 and Bax expression in atrophic-erosive vs. reticular oral lichen planus. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2008; 22(2): 204–12.

46. Silva FFVE, Padín-Iruegas ME, Caponio VCA, Lorenzo-Pouso AI, Saavedra-Nieves P, Chamorro-Petronacci CM, et al. Caspase 3 and cleaved caspase 3 expression in tumorogenesis and its correlations with prognosis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. International journal of molecular sciences. 2022; 23(19): 11937.

47. Huang J-S, Yang C-M, Wang J-S, Liou H-H, Hsieh I-C, Li G-C, et al. Caspase-3 expression in tumorigenesis and prognosis of buccal mucosa squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2017; 8(48): 84237.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.1]