

## تأثير الدايفينهيامين والفينوباربيتال في تركيز الكلوتاثيون المالوندايالدهيد والكلوكوز في بلازما الدم والدماغ لأفراخ الدجاج المعاملة بالبنتلينتترازول

مآب عزمي فاضل و فؤاد قاسم محمد

فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الاستلام ٢٩، أيلول ٢٠١٨؛ القبول ١٦ تشرين الاول، ٢٠١٨)

### الخلاصة

هدفت هذه الدراسة استحداث الاختلاجات العصبية بإعطاء البنتلينتترازول وملاحظة تداخل هذا العقار مع الدايفينهيامين والفينوباربيتال في أفراخ الدجاج مع تقييم تداخل هذه الأدوية وتأثيرها على المعايير الكيميوحيوية. تضمنت الدراسة خمسة مجاميع كل مجموعة تتألف من ستة أفراخ المجموعة الأولى (السيطرة) حققت بالمحلول الملحي الفسلي، المجموعة الثانية حققت بالبنتلينتترازول بجرعة ٥٦,٥ ملغم/كغم في الخلب، المجموعة الثالثة حققت بالدايفينهيامين بجرعة ٢,٥ ملغم/كغم في العضل قبل ٢٠ دقيقة من حقن البنتلينتترازول بجرعة ٥٦,٥ ملغم/كغم في الخلب، المجموعة الرابعة حققت بالفينوباربيتال بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل ٢٠ دقيقة من حقن البنتلينتترازول بجرعة ٥٦,٥ ملغم/كغم في الخلب المجموعة الخامسة حققت بالدايفينهيامين بجرعة ٢,٥ ملغم/كغم في العضل والفينوباربيتال ١٠ ملغم/كغم في العضل قبل ٢٠ دقيقة من حقن البنتلينتترازول بجرعة ٥٦,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب. أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتلينتترازول انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والدماغ مقارنة مع مجموعة السيطرة. كما أظهرت كافة المجاميع باستثناء المجموعة المعاملة بالبنتلينتترازول والدايفينهيامين والفينوباربيتال معاً زيادة معنوية في تركيز المالوندايالدهيد مقارنة بمجموعة السيطرة، كما أظهرت كافة المجاميع باستثناء المجموعة المعاملة بالبنتلينتترازول والفينوباربيتال معاً زيادة معنوية في تركيز الكلوكوز مقارنة مع مجموعة السيطرة. إذ تشير هذه الدراسة إلى أن انخفاض تركيز الكلوتاثيون وارتفاع تركيز المالوندايالدهيد هو بسبب حدوث الأكسدة الفوقية نتيجة حصول الكرب التأكسدي في أفراخ الدجاج.

## Effect of diphenhydramine and phenobarbital in the concentration of glutathione and malondialdehyde and glucose in plasma and brain of chicks treated with pentylenetetrazol

M.A. Fadel and F.K. Mohammad

Department of Physiology, Biochemistry & Pharmacology, Collage of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq  
email: maabazmi1980@gmail.com

### Abstract

The aim of this study was to develop convulsion by giving pentylenetetrazol and to observe the interaction of this drug with diphenhydramine and phenobarbital in chickens with an evaluation of the interaction of these drugs and their effect on the biochemical parameters. The chicks were divided into five groups, each group containing six birds, control group injected with normal saline at 2ml/kg, second group injected with PTZ at 56.5 mg/kg I.P., third group injected with diphenhydramine at dose 2.5 mg/kg I.M., before 20 minutes from injected of PTZ at dose 56.5 mg/kg I.P., forth group injected with phenobarbital at dose 10 mg /kg I.M., before 20 minutes from injected of PTZ at dose 56.5 mg/kg I.P., fifth group injected with diphenhydramine at dose 2.5 mg/kg I.M. and phenobarbital at dose 10 mg /kg I.M. before 20 minutes from injection of PTZ at dose 56.5 mg/kg I.P. The results showed that group which was treated with PTZ alone showed a significant decrease in glutathione concentration in plasma and brain compare with the control group. All groups except the group treated with PTZ diphenhydramine and phenobarbital showed a significantly increased in malondialdehyde concentration in plasma and brain compare with control group, as well as, all groups except the group treated with PTZ and phenobarbital appeared significantly

increased in glucose concentration in plasma compared with the control group. In conclusion, the study appeared oxidative stress result in the lipid peroxidation which main reasons for decreasing of glutathione concentration and increasing of malondialdehyde concentration in chicks.

**Keywords:** Pentylentetrazol, Phenobarbital, antiseizure drug  
Available online at <http://www.vetmedmosul.com>

## المقدمة

التزود بهذا المسحوق من قبل الشركة العامة للأدوية والمستلزمات الطبية في نينوى، العراق. هيبارين الصوديوم sodium heparin solution ٥٠٠٠ وحدة دولية / ٥ مل من إنتاج شركة Braun، ألمانيا. فينوباربيتال phenobarbital ٢٠٠ ملغم / مل من إنتاج شركة Bracco، ألمانيا. 4-aminopyridine من إنتاج شركة فلوكا Fluka، ألمانيا. المحلول الملحي الفسلجي physiological saline solution من إنتاج شركة NirLife، الهند. ثلاثي كلورو حامض الخليك trichloroacetic acid من إنتاج شركة Nottingham، إنكلترا. فوسفات الصوديوم أحادية الهيدروجين Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> من إنتاج B.D.H، إنكلترا. ثلاثي سترات الصوديوم trisodiumcitrate من إنتاج شركة Laboratory Rasayan، الهند. ١٠-دي، تي، إن، بي 5-dithiobis-5، الولايات المتحدة. دودسيل الصوديوم sodium dodecylsulfate من إنتاج شركة B.D.H، إنكلترا. حامض الخليك acetic acid من إنتاج شركة TEDIA، إنكلترا. كلوريد البوتاسيوم KCl من إنتاج شركة Thomas Baker، إنكلترا. ان-بيوتانول n-butanol، من إنتاج شركة Merck، ألمانيا. بايريدين pyridine من إنتاج شركة Merck، ألمانيا. الفورمالين ٤٠٪ من إنتاج شركة Scharlau، إسبانيا. مسحوق الكلوتاثيون، شركة، Fluka، سويسرا.

## الأجهزة والمعدات المستخدمة

الميزان الحساس من إنتاج شركة Adam، تركيا. ميزان لوزن الأفراخ من إنتاج شركة Kern، ألمانيا. حاضنة ماء water bath، من إنتاج شركة Electromag، تركيا. جهاز الطرد المركزي centrifuge، من إنتاج شركة Chalice، إنكلترا. الجانسة الكهربائية homogenizer من إنتاج شركة Scientz، الصين. جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer من إنتاج شركة Jen-Way. صندوق ألنيوم الميدان المفتوح open-field أبعاده ٦٠ × ٦٠ × ٣٠ سم ذو غطاء زجاجي لمنع تأثير الأصوات الخارجية في حيوانات التجربة وقاعدة هذا الصندوق مقسمة إلى ١٦ مربعا طول كل ضلع ١٥ سم.

## تجارب الدراسة

تم استخدام ٣٠ من أفراخ الدجاج بعمر ٧ أيام وبأوزان تراوحت ما بين ٥٨-٩٩ غم. وقسمت الأفراخ عشوائيا في هذه التجربة إلى خمسة مجاميع منفصلة تألفت كل مجموعة من ٦ أفراخ وقد تم اختيار الجرعة في هذه التجربة بالاعتماد على دراسة أولية لكل عقار. المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة):

يستخدم البنثيلنترازول تجريبيا لدراسة ظاهرة الاختلاجات العصبية وتقييم تأثيرات الأدوية الضادة للاختلاجات العصبية التي تساهم في منع الاختلاجات العصبية والسيطرة عليها (١، ٢). ويسبب البنثيلنترازول الاختلاجات العصبية في الخلايا العصبية عبر تثبيط عمل الكابا GABA وذلك بواسطة تثبيط قنوات أيونات الكلوريد المرتبطة في عملها مع مستقبلات الكابا (٣-٥). وتسبب الجرعة العالية من البنثيلنترازول تهيج وزيادة فعالية الجهاز العصبي المركزي مباشرة وذلك عن طريق عمل البنثيلنترازول كضادات مستقبلات الكابا غير التنافسية (٤-٦). الدايفينهايرامين هو مثبط عكسي تنافسي لمستقبلات الهيستامين H<sub>1</sub>، ويستخدم الدايفينهايرامين في الحالات التي يفرز فيها الهيستامين بصورة غير طبيعية، حيث يعمل الدايفينهايرامين على تثبيط مستقبلات H<sub>1</sub> وبذلك يمنع استجابة هذه المستقبلات للهيستامين، وتقل عمله في داخل جسم الكائن الحي (٧-٩). الفينوباربيتال هو أحد أدوية ضادات الاختلاجات العصبية والتي تستخدم في منع حالات الصرع epilepsy والاختلاجات العصبية convulsion. وتعمل هذه الأدوية على معالجة نوبات الاختلاجات العصبية (١٠-١٢). وتنتج تأثيراتها العلاجية عن طريق زيادة تأثير عمل الكابا بواسطة زيادة جريان أيونات الكلور عبر قنوات الكلور لمستقبلات الكابا (١٣).

## المواد وطرائق العمل

استخدم في هذه الدراسة أفراخ دجاج اللحم من كلا الجنسين من نوع روز ROSS وتم الحصول عليها من مفاقس محلية في مدينة الموصل. وتم جلب الأفراخ بعمر يوم واحد وجرت تربيتها تحت ظروف قياسية خاصة بأفراخ الدجاج مع توفير الظروف الملائمة الأخرى مثل درجة الحرارة ٣٢-٣٥ م والتهوية والإضاءة والفرشة والماء والعلف المجهز من قبل الكلية وتمت تربيتها لحين إجراء التجارب عليها بعمر ٧ أيام وتم تحضير الجرعة المطلوبة من البنثيلنترازول بالماء المقطر بحجم حقن ٥ مل/كغم من وزن الجسم في الخلب، والدايفينهايدرامين والفينوباربيتال بحجم حقن ٢ مل/كغم من وزن الجسم في العضل.

## الأدوية والمواد الكيميائية المستخدمة

البنثيلنترازول pentylentetrazol من إنتاج شركة سكما Sigma، الولايات المتحدة. دايفينهايدرامين diphenhydramine تم

للجهاز ولمدة ٣٠ ثانية. ثم نقلت العينات بعدها إلى أنابيب الاختبار المغمورة في الثلج المجروش لكي توضع بعد ذلك في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ٢٠ دقيقة ثم اخذ ٠,٥ مل من الجزء الراشح supernatant من كل عينة ليستخدم لاحقا في تحديد تركيز الكلوتاثيون في الدماغ. وضع ٠,٥ مل من الجزء الراشح لكل عينة في أنبوبة اختبار في حين وضع في الكفة blank ٠,٥ مل من الماء المقطر. تمت إضافة ٢ مل من محلول داريء فوسفات الصوديوم الحامضية المحضرة في أعلاه ثم رجت الأنابيب جيدا. تمت إضافة ٠,٥ مل من محلول كاشف DTNB إلى الأنابيب ورجت جيدا ثم تركت لمدة ٥ دقائق بدرجة حرارة الغرفة. تم قياس الامتصاص الضوئي للعينات مقابل عينة الكفة بواسطة جهاز المطياف الضوئي عند طول موجي ٤١٢ نانوميتر. وحسب التركيز النهائي للكلوتاثيون في الدماغ وذلك بتحضير تراكيز قياسية standard مختلفة من الكلوتاثيون (٠,٠٥، ٠,٠٢٥، ٠,٠٠٦٢٥، ٠,٠٠٣١٢٥) ملغم/٠,٥ مل) وتم قراءة امتصاص هذه المحاليل بعد معاملتها كما ذكر سابقا (يتم وضع تراكيز معلومة من الكلوتاثيون بدل العينة وبحجم ٠,٥ مل)، ومن ثم حساب تركيز الكلوتاثيون في العينات المعاملة باستخدام المنحنى القياسي لهذه التراكيز القياسية المعلومة. كما استخدمت معادلة الانحدار الخطي البسيط simple linear regression للتراكيز القياسية لاجاد تركيز الكلوتاثيون المجهول في العينة إذ تكون النتيجة النهائية بالمايكرومول/غم من نسيج الدماغ وكما يأتي:

نسبة الانخفاض = تركيز الكلوتاثيون السيطرة - تركيز الكلوتاثيون (المجموعة المعاملة) / تركيز الكلوتاثيون (السيطرة)  $\times 100$

إذ أن:

y: امتصاصية العينة عند طول مزجي ٤١٢ نانوميتر.

a: نقطة تقاطع المحور الراسي للتراكيز القياسية slope.

b: ميل خط الانحدار للتراكيز القياسية.

x: تركيز الكلوتاثيون المجهول في العينة.

تم حساب نسبة الانخفاض في تركيز الكلوتاثيون بسبب تأثير البنثالينترازول وفق المعادلة الآتية:

نسبة الانخفاض = تركيز الكلوتاثيون السيطرة - تركيز الكلوتاثيون (المجموعة المعاملة) / تركيز الكلوتاثيون (السيطرة)  $\times 100$

أما بالنسبة لتقدير تركيز الكلوتاثيون في عينات بلازما الدم فتجرى جميع الخطوات السابقة المذكورة والخاصة بقياس تركيز الكلوتاثيون في الدماغ ما عدا خلو الطريقة من مجانسة الدماغ مع محلول ثلاثي كلورو حامض الخليك، تم اخذ ٠,٥ مل (٥٠ مايكرو لتر) من بلازما الدم وتوضع في مزيج التفاعل بينما يوضع ٠,٥ مل من الماء المقطر في أنبوبة الكفة وتكون النتيجة النهائية بالمايكرومول/مل.

حقنت بالمحلول الملحي الفسلي في الخليج حجم حقن ٥ مل / كغم من وزن الجسم. المجموعة الثانية: حقنت أفراخ هذه المجموعة بالبنثالينترازول ٥٦,٥ ملغم / كغم من وزن الجسم، في الخلب. المجموعة الثالثة: حقنت أفراخ هذه المجموعة بالدايفينهايدرامين بجرعة ٢,٥ ملغم / كغم، من وزن الجسم، في العضل وبحجم حقن ٢ مل / كغم قبل ٢٠ دقيقة من حقن البنثالينترازول ٥٦,٥ ملغم / كغم، في الخلب. المجموعة الرابعة: حقنت أفراخ هذه المجموعة بالفينوباربيتال بجرعة ١٠ ملغم / كغم، من وزن الجسم، في العضل وبحجم حقن ٢ مل / كغم قبل ٢٠ دقيقة من حقن البنثالينترازول ٥٦,٥ ملغم / كغم، في الخلب. المجموعة الخامسة: حقنت أفراخ هذه المجموعة بالدايفينهايدرامين بجرعة ٢,٥ ملغم / كغم، من وزن الجسم، في العضل والفينوباربيتال بجرعة ١٠ ملغم / كغم، من وزن الجسم، في العضل وبحجم حقن ٢ مل / كغم قبل ٢٠ دقيقة من حقن البنثالينترازول ٥٦,٥ ملغم / كغم، في الخلب.

قياس تركيز الكلوتاثيون في الدماغ وبلازما الدم بطريقة المان المحورة من قبل James وجماعته (١٤)

المحاليل المستخدمة: محلول ثلاثي كلورو حامض الخليك trichloro-acetate (TCA) بتركيز ٦٪. محلول داريء فوسفات الصوديوم الحامضية  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  buffer (٣,٠ مولاريتي) وتم تحضيره بإذابة ٤٢,٥٨٨ غم من هذه المادة (ذات الوزن الجزيئي ١٤١,٩٦ غم/لتر) في لتر من الماء المقطر. محلول داريء ثلاثي سترات الصوديوم trisodium-citratebuffer بتركيز ١٠٪. الكاشف ٥,٥-ثنائي ثايوبس (٢-نايترو حمض البنزويك) - 5,٢ (DTNB) (5dithiobis nitro benzoic acid) بتركيز ٠,٠٤٪ وتحضيره بإذابة ٠,٠٤ غم من هذه المادة في ١٠٠ مل من محلول داريء ثلاثي سترات الصوديوم المحضر أعلاه إذ يحضر هذا الكاشف يوميا وتحفظ جميع المحاليل أعلاه في الثلجة عند درجة حرارة ٤م. الكلوتاثيون المختزل L-Glutathione (المختزل) وتعمل تراكيز قياسية منه (٠,٠٥، ٠,٠٢٥، ٠,٠٠٦٢٥، ٠,٠٠٣١٢٥) ملغم/٠,٥ مل لغرض الحصول على التركيز النهائي للكلوتاثيون في العينة.

طريقة القياس

إن مبدأ التفاعل يعتمد على تفاعل الكاشف DTNB (كاشف المان) مع الكلوتاثيون الموجود في العينة مكونا معقدا لونيا ذا لون اصفر ذهبي إذ تعتمد شدة هذا اللون على تركيز الكلوتاثيون ويمكن قياس شدة هذا اللون باستخدام جهاز المطياف الضوئي.

اعتمدت طريقة المان المحورة من قبل James وجماعته (١٤) في تقدير تركيز الكلوتاثيون في البلازما والدماغ. ثم يسحن نسيج الدماغ brain homogenization في محلول ثلاثي كلورو حامض الخليك في المحاليل اعلاه بنسبة ٢,٥ مل/٠,٥ غم من وزن الدماغ باستخدام جهاز المجانسة glass homogenizer المغمور في الثلج المجروش عند سرعة ٤٠٠ دورة/دقيقة من السرعة القصوى

المجانسة مع محلول كلوريد البوتاسيوم ويتم اخذ ٠,٢ مل من الماء المقطر في أنبوبة الكفاء وتكون النتيجة بالنانومول / مول.

#### قياس تركيز الكلوكوز في البلازما

تم ذلك باستخدام عدة القياس (kit) المصنعة في شركة Biolabo، فرنسا. تم استخدام جهاز المطياف الضوئي عند طول موجي ٥٠٠ نانوميتر وحسبت تركيز الكلوكوز على وفق المعادلة الآتية:

تركيز الكلوكوز (ملغم/١٠٠ مل) = قيمة الامتصاص الضوئي للنموذج المجهول / قيمة الامتصاص الضوئي للنموذج القياسي × تركيز النموذج القياسي (١٠٠ ملغم/١٠٠ مل).

#### التحليل الإحصائي

تم عرض البيانات بالمعدل ± الخطأ القياسي، حلت البيانات المعلمية parametric إحصائياً باستعمال اختبار تحليل One Way analysis of variance (ANOVA) وبعدها طبق عليها اختبار الفرق المعنوي الأدنى (LSD) Least significant difference اعتماداً على برنامج التحليل الإحصائي SPSS، وكان مستوى الاختلاف المعنوي لجميع الاختبارات عند مستوى احتمالية اقل من ٠,٠٥ (١٧,١٦).

#### النتائج

أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول لوحده والمجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والدايفينهايدرامين انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوتاثيون في البلازما مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ١)، في حين أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال والمجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والدايفينهايدرامين والفينوباربيتال زيادة معنوية في تركيز الكلوتاثيون في البلازما مقارنة مع مجموعة المعاملة بالبنتالينترازول لوحده والمجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والدايفينهايدرامين، كما أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول لوحده انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوتاثيون في الدماغ مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ١).

أظهرت المجموعات كافة باستثناء المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال زيادة معنوية في تركيز المالدوندايديهايد في البلازما والدماغ مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال والمجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والدايفينهايدرامين معاً انخفاضاً معنوياً في تركيز المالدوندايديهايد في البلازما والدماغ مقارنة مع المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول لوحده والمجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والدايفينهايدرامين، في حين أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والدايفينهايدرامين والفينوباربيتال معاً انخفاضاً معنوياً في تركيز المالدوندايديهايد في البلازما والدماغ

#### قياس تركيز المالدوندايديهايد في الدماغ وبلازما الدم بطريقة Ohkawa وجماعته (١٥)

المحاليل المستخدمة: محلول كلوريد البوتاسيوم kcl بتركيز ١٥,١٪. كبريتات دودسيل الصوديوم sodium dodecyl sulfate بتركيز ١,٨٪. حامض الخليك بتركيز ٢٠٪ وبأها ٣,٥. حامض الثايوباربيجوريك thiobarbituric acid بتركيز ٠,٨٪ ويذاب باستخدام الماء المقطر وحامض الخليك. ن-بيوتانول nbutanol بايردين pyridine.

#### طريقة القياس

حضرت المحاليل أعلاه وحفظت في الثلاجة بدرجة ٤م في حين يتم تحضير حامض الثايوباربيجوريك يومياً. إن قياس تركيز المالدوندايديهايد يعتمد على التفاعل بين بيروكسيدات الدهن وبشكل رئيسي المالدوندايديهايد وحامض الثايوباربيجوريك إذ يعتمد هذا التفاعل على الباهة PH التي يجب أن تكون حامضية. سخن نسيج الدماغ وتم اخذ ٠,٥ غم منه مع ٤,٥ مل من محلول كلوريد البوتاسيوم KCl بتركيز ١,٥٪ باستخدام جهاز المجانسة بسرعة ٤٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ٣٠ ثانية، تضمن مزيج التفاعل ٠,٢ مل من جانسة نسيج الدماغ بينما يوضع ٠,٢ مل من الماء المقطر في أنبوبة الكفاء. ٠,٢ مل من كبريتات دودسيل الصوديوم sodium dodecyl sulfate بتركيز ٨,١٪. ٣ مل من المزيج المحضر والمتكون من نسبة من حامض الخليك بتركيز ٢٠٪ وبأها ٣,٥ وحامض الثايوباربيجوريك بتركيز ٠,٨٪. تم إكمال المزيج إلى ٤ مل بإضافة ٠,٦ مل من الماء المقطر. وسخن المزيج الموجود في أنابيب الاختبار بدرجة ٩٥م ولمدة ٦٠ دقيقة وغطيت فوهات الأنابيب بكرات قطنية وبعدها تركت هذه الأنابيب لتبرد. وتم إضافة ١ مل من الماء المقطر و ٥ مل من مزيج ن-بيوتانول-بايردين (١:١٥) إلى كل أنبوبة من أنابيب الاختبار مع الرج بقوة وضعت في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٤٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ١٠ دقائق. وقيس امتصاص الطبقة العلوية (الراشح الرائق) لأنبوب الاختبار عند طول موجي قدره ٥٣٢ نانوميتر وذلك بأخذ حجم متساو من كل عينة وقدر تركيز المالدوندايديهايد باستخدام معامل الامتداد extension coefficient البالغ ١,٥٦ × ١٠ - ٥. ويحسب المالدوندايديهايد بالنانومول/ غرام من نسيج الدماغ. وحسبت نسبة الارتفاع في تركيز المالدوندايديهايد بسبب تأثير البنتالينترازول وفق المعادلة الآتية:

نسبة الارتفاع = تركيز المالدوندايديهايد (المجموعة المعاملة) - تركيز المالدوندايديهايد (مجموعة السيطرة) / تركيز المالدوندايديهايد ١٠٠ ×

وتم تقدير تركيز المالدوندايديهايد في عينات بلازما الدم وذلك بإجراء جميع الخطوات السابقة المذكورة والخاصة بقياس تركيز المالدوندايديهايد في الدماغ ما عدا خلو الطريقة من عملية

والمجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال والدايفينهيدرامين انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوكون مقارنة مع المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والدايفينهيدرامين (الجدول ٣)، كما أوضحت المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال والدايفينهيدرامين زيادة معنوية في تركيز الكلوكون مقارنة مع المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال.

مقارنة مع المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال (الجدول ٢).

كما أوضحت كافة المجموعات باستثناء المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال زيادة معنوية في تركيز الكلوكون في بلازما الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة. وأظهرت المجموعات كافة انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوكون في بلازما الدم مقارنة مع المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول لوحده، كما أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتالينترازول والفينوباربيتال

الجدول ١: تأثير الدايفينهيدرامين والفينوباربيتال في تركيز الكلوكتاتيون في بلازما الدم والدماغ لأفراخ الدجاج المعاملة بالبنتالينترازول بعد ثلاث ساعات من المعاملة

الجرعة ملغم / كغم	تركيز الكلوكتاتيون في بلازما الدم مايكرومول/ مل	النسبة المئوية للانخفاض في بلازما الدم %	تركيز الكلوكتاتيون في الدماغ مايكرومول/ غم	النسبة المئوية للانخفاض في الدماغ %
(مجموعة السيطرة) المحلول الفسلجي	٠,٢٣ ± ٠,٠٢	٨٢ %	٠,٢٩ ± ٠,١٠	٧٢ %
البنتالينترازول ٥٦,٥ ملغم/كغم (في الخلب)	٠,٠٤ ± ٠,٠١ *	٦٩ %	٠,٠٨ ± ٠,٠٠ *	٤٤ %
البنتالينترازول والدايفينهيدرامين ٢,٥ ملغم/كغم (في العضل)	٠,٠٧ ± ٠,٠٣ *	٢٦ %	٠,١٦ ± ٠,٠١ *	٥١ %
البنتالينترازول والفينوباربيتال ١٠ ملغم/كغم (في العضل)	٠,١٧ ± ٠,٠٣ *	٢٦ %	٠,١٤ ± ٠,٠١ *	٤٨ %
البنتالينترازول والدايفينهيدرامين والفينوباربيتال	٠,١٧ ± ٠,٠٣ *		٠,١٥ ± ٠,٠١ *	

تم حقن الدايفينهيدرامين والفينوباربيتال ٢٠ دقيقة قبل حقن البنتالينترازول بجرعة ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب. القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الأفراخ المستخدمة في التجربة ٦ / مجموعة. \* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >). أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالبنتالينترازول بجرعة ٥٦,٥ ملغم/كغم في الخلب عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >). ب القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالدايفينهيدرامين بجرعة ٢,٥ ملغم/كغم في العضل عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >).

الجدول ٢: تأثير الدايفينهيدرامين والفينوباربيتال في تركيز المالدوندايديهايد في بلازما الدم والدماغ لأفراخ الدجاج المعاملة بالبنتالينترازول بعد ثلاث ساعات من المعاملة

الجرعة ملغم / كغم	تركيز المالدوندايديهايد في بلازما الدم نانومول/ مل	النسبة المئوية للارتفاع في بلازما الدم %	تركيز المالدوندايديهايد في الدماغ نانومول/ غم	النسبة المئوية للارتفاع في الدماغ %
(مجموعة السيطرة) المحلول الفسلجي	٢,١٧ ± ٠,٣٤	٣٨٣ %	٢,٧٠ ± ٠,١٠	٤٧٥ %
البنتالينترازول ٥٦,٥ ملغم/كغم (في الخلب)	٤,٨٣ ± ٠,١٤ *	٣٨٠ %	٥,٧٥ ± ٠,١٤ *	٣٩٥ %
البنتالينترازول والدايفينهيدرامين ٢,٥ ملغم/كغم (في العضل)	٤,٨٠ ± ٠,٢٢ *	١٨٣ %	٤,٩٥ ± ٠,٠٦ *	٢٦٣ %
البنتالينترازول والفينوباربيتال ١٠ ملغم/كغم (في العضل)	٢,٨٣ ± ٠,١١ *	١٦٩ %	٣,٦٣ ± ٠,٠٥ *	١٩٣ %
البنتالينترازول والدايفينهيدرامين والفينوباربيتال	٢,٦٩ ± ٠,١٢ *		٢,٩٣ ± ٠,١٢ *	

تم حقن الدايفينهيدرامين والفينوباربيتال ٢٠ دقيقة قبل حقن البنتالينترازول بجرعة ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب. القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الأفراخ المستخدمة في التجربة ٦ / مجموعة. \* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >). أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالبنتالينترازول بجرعة ٥٦,٥ ملغم/كغم في الخلب عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >). ب القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالدايفينهيدرامين بجرعة ٢,٥ ملغم/كغم في العضل عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >). ج القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >).

الجدول ٣: تأثير الدايفينهايدرامين والفينوباربيتال في تركيز الكلوكوز في بلازما الدم لأفراخ الدجاج المعاملة بالبنتلينترازول بعد ثلاث ساعات من المعاملة

الجرعة ملغم / كغم	تركيز الكلوكوز في بلازما الدم (ملغم/١٠٠ مل)
(مجموعة السيطرة) (المحلول الفسلي)	٨,٧٤ ± ١٨٩,٢٧
البنتلينترازول ٥٦,٥ ملغم/كغم (في الخلب)	*١٠,٨٢ ± ٤٢٤,٤٥
البنتلينترازول والدايفينهايدرامين ٢,٥ ملغم/كغم (في العضل)	١٠,٢٤ ± ٣٠٥,١٠
البنتلينترازول والفينوباربيتال ١٠ ملغم/كغم (في العضل)	٤,٦٨ ± ٢١٤,٣٢
البنتلينترازول والدايفينهايدرامين والفينوباربيتال	*٤,٥٣ ± ٢٤٢,٢٠

تم حقن الدايفينهايدرامين والفينوباربيتال ٢٠ دقيقة قبل حقن البنتلينترازول بجرعة ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب. القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الأفراخ المستخدمة في التجربة ٦ / مجموعة. \* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >). أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالبنتلينترازول بجرعة ٥٦,٥ ملغم/كغم في الخلب عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >). ب القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالدايفينهايدرامين بجرعة ٢,٥ ملغم/كغم في العضل عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >). ج القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل عند مستوى معنوية (٠,٠٥ >).

#### المناقشة

في حين أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والفينوباربيتال انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوتاثيون في البلازما مقارنة بمجموعة السيطرة وهذه النتيجة اتفقت مع الباحث *Raza et al* (٢٦) إذ أشار إلى انخفاض تركيز الكلوتاثيون في كبد الفئران المصابة بالصرع والمعاملة مع ضادات الاختلاجات العصبية مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والدايفينهايدرامين والفينوباربيتال انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والدماغ مقارنة بمجموعة السيطرة وهذه النتيجة سجلت لأول مرة وقد يرجع السبب في ذلك إلى عمل الفينوباربيتال الذي قلل من نسبة حدوث الأكسدة الفوقية.

وسبب حقن البنتلينترازول لوحده في الخلب زيادة معنوية في تركيز المألوندايالديهيد في بلازما الدم والدماغ بنسبة ٣٨٣ و ٤٧٥ ٪ على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة، وهذه النتيجة جاءت متفقة مع كل من *Candelario et al* و *Brito et al* و *Deshmukh et al* (٢٠، ٢٧، ٢٨)، إذ أشار الباحث إلى زيادة مستوى المألوندايالديهيد في دماغ الجرذان بعد حدوث الصرع، كما أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والفينوباربيتال والمجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والفينوباربيتال والدايفينهايدرامين انخفاضاً معنوياً في تركيز المألوندايالديهيد في البلازما والدماغ مقارنة مع المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول لوحده والمجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والدايفينهايدرامين وهذه النتيجة متفقة مع *Kiasalari et al* (٢٩) وهذا قد يكون بسبب عمل الفينوباربيتال الذي قلل من نسبة حدوث الأكسدة الفوقية. وسبب حقن البنتلينترازول انخفاضاً معنوياً في مستوى الكلوتاثيون وزيادة معنوية في مستوى المألوندايالديهيد في البلازما والدماغ وهذه النتيجة متفقة مع الباحث الذي أشار إلى انه ينخفض مستوى الكلوتاثيون ويزداد مستوى المألوندايالديهيد في دماغ الجرذان في حالات الاختلاجات

إن الكلوتاثيون من المركبات المضادة للأكسدة ويعمل على وقاية الخلايا من الإجهاد التأكسدي بواسطة إزالة الجذور الحرة وهو منتشر بصورة واسعة في جسم الكائن الحي ويؤدي دوراً مهماً في وظيفة الخلية الأيضية والدفاعية بواسطة إزالة السمية للجذور الحرة والتي تتكون نتيجة العمليات الأيضية داخل الخلية وينخفض تركيزه عند التعرض للعوامل والمواد الكيميائية التي تسبب الإجهاد التأكسدي (١٨، ١٩)، يزداد تركيز الكلوتاثيون بصورة طفيفة مع التقدم بالعمر مما يدل على تطور الدفاعات المضادة للأكسدة (١٨)، وان تقدير تركيزه من الطرق المتبعة للكشف عن حالة الإجهاد التأكسدي (١٩). وفي دراستنا الحالية سبب حقن البنتلينترازول لوحده انخفاضاً معنوياً في قيم تركيز الكلوتاثيون في بلازما الدم والدماغ مقارنة مع مجموعة السيطرة بنسبة ٨٢ و ٧٢ ٪ على التوالي وهذه النتيجة جاءت متفقة مع دراسات سابقة أجراها كل من *Candelario et al* و *Kumar and Gandhimathi* (٢٠-٢٢)، أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول لوحده والمجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والدايفينهايدرامين انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والدماغ مقارنة مع مجموعة السيطرة، وهذا قد يكون بسبب إنتاج الجذور الحرة بسبب حدوث الأكسدة الفوقية التي تحدث نتيجة حصول الإجهاد التأكسدي إذ إن الإجهاد التأكسدي يؤدي إلى حدوث خلل في الدفاعات الحيوية الخلوية المضادة للأكسدة مثل الكلوتاثيون داخل خلايا جسم الكائن الحي فإنه يتم الاستدلال على حالة الإجهاد التأكسدي بقياس تركيز الكلوتاثيون في بلازما وأنسجة الكائن الحي إذ ينخفض الكلوتاثيون في حالة الإجهاد التأكسدي *Pastore et al* و *Dalle et al* و *Patockova et al* (٢٣-٢٥).

7. Garrison CJ. Histamine, bradykinin, 5-Hydroxytryptamine, and their antagonist. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Tylor P. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGrawHill; 1990. 575-592 p.
8. Adams HR. Histamine, serotonin and their antagonist. In: Adams HR. Veterinary pharmacology and therapeutics. Ames: Iowa State University Press; 2001. 403-412 p.
9. Montoro J, Bartra J, Sastre J, Davila I, Ferrer M, Mullol J, Cuvillo A, Jauregui I, Valero A. H<sub>1</sub> antihistamine and benzodiazepines: Pharmacological interactions and their impact on cerebral function. *J Investing Allergol Clin Immunol*. 2013;23(1):17-26. <http://www.jiaci.org/issues/vol23s1/2.pdf>.
10. Kumaria A, Tolias CM, Burnstock G. ATP signaling in epilepsy: Purinergic signal. *Epilepsia*. 2008; 44(12):11-14. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11302-008-9115-1>.
11. Costa J, Fareira F, Ascencao R, Witznitzer A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011;52(7):1280-91. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03047.x>
12. Azikiwe CCA, Siminialayi IM, Bramaifa N, Ifezulike CC, Nwankwo M J, Amazu, LU. Selective antiseizure activity of synthetic morpholine in experimental animals. *Inter J Med Med Sci*. 2012;3(4):411-418. <https://pdfs.semanticscholar.org/61af/764dcc98cbf41a4a344ecffedbdbd2459c4a.pdf>.
13. Amoateng P, Woode E, Kombian, SB. Anticonvulsant related neuropharmacological effects of the whole plant extract of *Synderellanodiflora* (L.) Gaertn (Asteraceae). *Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(2):140-148. doi: 10.4103/0975-7406.94816.
14. James RC, Goodman DR, Harbison RD. Hepatic glutathione and hepatotoxicity: changes induced by selected narcotics. *J Pharmacol Exp Therap*. 1982; 221(3):708-714. <http://jpet.aspetjournals.org/content/221/3/708>.
15. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95:351-358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3).
16. Petrie A, Watson P. Statistics for veterinary and animal sciences. Oxford: Blackwell Science; 1999. 90-140 p.
17. Katz MH. Bivariate statistics. In: Katz MH. Study design and statistical analysis. New York: Cambridge University Press; 2006. 66-119 p.
18. Hussian S, Slikker WJR, Ali SF. Age-related changes in antioxidant enzymes, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione in different regions of mouse brain. *Int J Dev Neurosci*. 1995;13(8):811-817. [https://doi.org/10.1016/0736-5748\(95\)00071-2](https://doi.org/10.1016/0736-5748(95)00071-2).
19. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: Implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta*. 2003;333:19-39. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00200-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00200-6).
20. Candelario JE, Al-Dalain SM, Castillo R, Martinez G, Fernandez OSL. Selective vulnerability to kainite-induced oxidative damage in olfactory rat brain regions. *J Appl Toxicol*. 2001;21:403-407. <https://doi.org/10.1002/jat.768>.
21. Kumar AS, Gandhimathi R. Effect of *Guetardaspeciosa* extracts on antioxidant enzymes levels in rat brain after induction of seizures by MES and PTZ. *J Nat Prod*. 2010;3:80-85. <https://pdfs.semanticscholar.org/551b/aec8d31e018d0edf7d99df73d34fb3bd1645.pdf>.
22. Ali JSH. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs in human and experimental rats on some biochemical parameters [PhD dissertation]. Duhok: University of Duhok, Iraq; 2009. p. ١٢٤-١٢٣.
23. Dalle DI, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006;52(4):601-623. DOI: 10.1373/clinchem.2005.061408.
24. Patockova J, Marhol P, Tumova E, Krasiak M, Rokyta R, Stipek S, Crkowska J, Andel M. Oxidative stress in the brain tissue of laboratory

العصبية المستحدثة بواسطة بعض الأدوية والمواد مثل pilocarpine و kainic acid (٣٠، ٣١) وهذا قد يكون بسبب تكون الجذور الحرة نتيجة حدوث الكرب التأكسدي، وسبب حقن البنتلينترازول زيادة معنوية في تركيز الكلوكوز في بلازما الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة وهذه النتيجة جاءت متفقة مع Ali و Schwechter *et al* (٢٢، ٣٢).

كما أظهرت المجموعات كافة باستثناء المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والفينوباربيتال زيادة معنوية في تركيز الكلوكوز في بلازما الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وهذه النتيجة اتفقت مع نتيجة الباحث Lahtela (٣٣) إذ أشار إلى ارتفاع مستوى الكلوكوز عند استخدام الفينيتوين وقد يرجع السبب في ذلك إلى انخفاض إفراز الأنسولين (٣٣)، في حين أظهرت المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والفينوباربيتال انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوكوز مقارنة مع المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول لوحده وهذه النتيجة متفقة مع Ali و Schwechter *et al* (٢٢، ٣٢). وأظهرت المجموعة المعاملة بالبنتلينترازول والفينوباربيتال والدايفينهايدرامين انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوكوز مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبنتلينترازول لوحده وهذه النتيجة سجلت لأول مرة في أفراخ الدجاج.

#### شكر وتقدير

تم دعم البحث من قبل كلية الطب البيطري، جامعة الموصل.

#### المصادر

1. Oliveira FA, Almeida RN, Sousa MFV, Barbosa-Filho JM, Diniz SA, Medeiros IA. Anticonvulsant properties of n-salicyloyl-tryptamine in mice. *Pharmacol Bio Behav*. 2001;68:199-202. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(00\)00484-6](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(00)00484-6).
2. Wakeel OK, Umukoro S, Kolawole OT, Awe EO, Ademowo OG. Anticonvulsant and sedative activities of extract of *Erythrophleum ivorense* stem bark in mice. *Asian J Bio Pharm Sci*. 2014;4(28):44-47. <https://pdfs.semanticscholar.org/2326/83f6e3983377f0d32dc3addfe8048aca6a3c.pdf>.
3. Ngo Bum E, Schmutz M, Meyer C, Rakotonirina A, Bopet M, Portet C, Jeker A, Rakotonirina SV, Olpe H R, Herrling P. Anti-convulsant properties of the methanolic extract of *Cyperus articulatus* (Cyperaceae). *J Ethnophar* 2001;76:145-150. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00192-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00192-1).
4. Rocha L. Subchronic treatment with antiepileptic drugs modifies pentylenetetrazol-induced seizures in mice: its correlation with benzodiazepine receptor binding. *Neuropsychiatr Dis*. 2008;4(3):619-625. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2526378/>.
5. Shin EJ, Bach JH, Nguyen TTL, Jung BD, Oh KW, Kim MJ, Jang GG, Ali SF, Ko SK, Yang CH, Kim HC. Castrodia elata BI attenuates cocaine-induced conditioned place preference and convulsion, but not behavioral sensitization in mice: importance of GABA<sub>A</sub> receptors. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9(1):26-29. <https://doi.org/10.2174/157015911795017326>.
6. Faingold CL. Seizures induced by convulsant drug. In: Jobe PC, Laird HE. Neurotransmitters and epilepsy. 1<sup>st</sup> ed. Clifton: The Humans Press; 1987. 215-275 p.

29. Kiasalari Z, Khalili M, Roghani M, Ahmadi A, Mireie M. Antioxidant and antiepileptic activity of 1-[1-(3-methoxyphenyl)(tetrahydropiperidin-2-ylideneamino)ethyl]piperidine as a new derivative of phencyclidine on pentylenetetrazole-induced kindling mice. *Iran J Pathol.* 2014;9(2):38-148. [http://ijp.iranpath.org/article\\_7809\\_9.html](http://ijp.iranpath.org/article_7809_9.html).
30. Freitas RM, Vasconcelos SMM, Sousa FCE, Viana GSB, Fonteles MMF. Oxidative stress in the hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus in wistar rats. *FBBS J.* 2005;272:1307-1312.
31. Dhir A, Naidu PS, Kulkarni SK. Neuroprotective effect of nimesulide, a preferential cox-2 inhibitor, against pentylenetetrazol (PTZ)-induced chemical kindling and associated biochemical parameters in mice. *Seizure.* 2007;16:691-697. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.05.016>.
32. Schwechter EM, Veliskova J, Velisek L. Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. *Ann Neuro.* 2003;53:91-101. <https://doi.org/10.1002/ana.10415>.
33. Lahtela JT. Effect of long-term anticonvulsant therapy on glucose metabolism in humans. *Epilepsia.* 1986;27(6):711-717. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1986.tb03599.x>.
- mice with acute post insulin hypoglycemia. *Physiol Res.* 2003;52:131-135. [http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/2003/52\\_131.pdf](http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/2003/52_131.pdf)
25. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: Implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta.* 2003;333:19-39. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00200-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00200-6).
26. Raza M, Alghasham AA, Alorainy MS, El-Hadiyah TM. Beneficial interaction of thymoguinone and sodium valproate in experimental models of epilepsy: Reduction in hepatotoxicity of valproate. *Sci Pharm.* 2006;74:159-173. <https://doi.org/10.3797/scipharm.2006.74.159>.
27. Brito VB, Rocha JBT, Folmer V, Erthal F. Diphenyldiselenide and diphenylditelluride increase the latency for 4-aminopyridine-induced chemical seizure and prevent death in mice. *Acta Biochimica Polonica.* 2009;56:125-134. <https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/45552406/125.pdf>.
28. Deshmukh RS, Chaware VJ, Biyani KR. Alpha lipoic acid potentiates the antiseizure activity of gabapentin in mice. *Int J Res Pharm Biomed Sci.* 2012;3(3):1004-1007. [www.ijrpsonline.com](http://www.ijrpsonline.com).