ORIGINAL ARTICLE

Curcumin Ameliorates Sodium Valproate Induced Neurotoxicity through Suppressing Oxidative Stress and Preventing Mitochondrial Impairments

Sholeh Akbari[1],
Zahra Talebi[2],
Fereshteh Talebpour Amiri[3],
Maloos Naderi[1],
Fatemeh Shaki[4,5]

[1] PhD Candidate in Toxicology, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pharmacy Student, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Associate professor, Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 25, 2022 ; Accepted August 16, 2022)

Abstract

Background and purpose: Curcumin is a natural polyphenolic compound in turmeric (*Curcuma longa*). Curcumin has potent free radical scavenger and antioxidant properties that could significantly reduce oxidative damage. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contribute to valproate sodium induced tissue damage. This study investigated the protective effects of curcumin against valproate sodium induced oxidative stress and mitochondrial toxicity in brain of rats.

Materials and methods: Male rats were exposed to sodium valproate (500 mg/kg/day, i.p.) alone, or in combination with different doses of curcumin (25, 50, and 100 mg/kg/day, i.p.) and vitamin C (100 mg/kg/day, i.p.) for eight weeks. Then, brain tissues were separated and factors associated with oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and histopathological changes were investigated.

Results: Sodium valproate induced mitochondrial dysfunction, increased oxidative stress parameters and caused significant histopathological changes in brain tissue. Administration of curcumin attenuated the induction of oxidative damage, mitochondrial dysfunction, and histopathological changes induced by sodium valproate in brain tissue.

Conclusion: Curcumin showed protective effect against sodium valproate-induced neurotoxicity which may be attributed to its antioxidant activity. So, it can be considered as an effective supplement against oxidative stress and mitochondrial dysfunction induced by sodium valproate in brain tissue.

Keywords: sodium valproate, curcumin, neurotoxicity, mitochondria, oxidative stress

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (213): 15-28 (Persian).

Corresponding Author: Fatemeh Shaki- Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: fshaki.tox@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و دوم شماره 213 مهر سال 1401 (28-15)

اثرات کورکومین در محافظت سمیت عصبی ناشی از والپروات سدیم از طریق سرکوب استرس اکسیداتیو و جلوگیری از اختلالات میتوکندری

شعله اکبری[1]
زهرا طالبی[2]
فرشته طالب پورامیری[3]
ملوس نادری[1]
فاطمه شکی[4,5]

چکیده

سابقه و هدف: کورکومین یک ترکیب پلی‌فنولیک طبیعی در زردچوبه است. کورکومین پاک‌کننده قوی رادیکال‌های آزاد است و با خواص آنتی اکسیدانی، اثرات معنی‌داری را در کاهش آسیب اکسیداتیو دارد. والپروات سدیم از طریق استرس اکسیداتیو و ایجاد اختلال درعملکرد میتوکندری سبب بروز آسیب بافتی می‌شود. در این مطالعه، اثرات محافظتی کورکومین بر استرس اکسیداتیو و سمیت میتوکندریایی ناشی از والپروات سدیم در بافت مغز رت مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر با والپروات سدیم (500 میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، داخل صفاقی) به تنهایی یا همراه با دوزهای مختلف کورکومین (25، 50 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، داخل صفاقی) و ویتامین C (100 میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، داخل صفاقی) به مدت 8 هفته مواجهه داده شدند. سپس بافت‌های مغز جدا شد و فاکتورهای استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت ارزیابی شد.

یافته‌ها: سدیم والپروات باعث اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش پارامترهای استرس اکسیداتیو و ایجاد تغییرات هیستوپاتولوژیک معنی‌داری در بافت مغز شد. تجویز کورکومین القای آسیب اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و تغییرات هیستوپاتولوژیک ناشی از والپروات سدیم را در بافت مغز کاهش داد.

استنتاج: اثر محافظتی کورکومین در برابر سمیت عصبی ناشی از والپروات سدیم نشان داد که ممکن است به فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده شود. بنابراین می‌توان آن را یک مکمل موثر در برابر استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری ناشی از سدیم والپروات در بافت مغز در نظر گرفت.

واژه های کلیدی: والپروات سدیم، کورکومین، سمیت عصبی، میتوکندری، استرس اکسیداتیو

مقدمه

درمان دارویی بیماری‌ها و پیامدهای سمی بالقوه درمان دارویی، مسئله چالش برانگیزی است. براساس آمار آمریکا و اروپا سالیانه بیشتر از 100000 نفر به دلیل علت‌های وابسته به دارویی می‌میرند(1).

مولف مسئول: فاطمه شکی- ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-Mail: fshaki.tox@gmail.com
1. دانشجوی دکترای تخصصی سم‌شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشجوی دکترای عمومی داروسازی، گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشیار، گروه آناتومی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، مؤسسه هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. دانشیار، گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1401/2/5 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1401/2/20 تاریخ تصویب : 1401/5/25

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

علاوه بر این، اثرات جانبی ناشی از مصرف دارو، یکی از علت‌های مهم جمع‌آوری دارو از بازار می‌باشد. از این جهت شناسایی اثرات جانبی دارو و مکانیسم‌های درگیر در آن اهمیت به سزایی دارد(2). صرع و داروهای ضد صرع در تشکیل رادیکال‌های آزاد نقش دارند، بنابراین می‌توانند منجر به استرس اکسیداتیو شوند(3). سیستم عصبی به دلیل فراوانی بالای اسیدهای چرب غیر اشباع در برابر استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر و مستعد تشکیل لیپید پر اکسیداسیون می‌باشد. بنابراین افزایش رادیکال‌های آزاد می‌تواند باعث تخریب نورون‌ها گردد(4). درمان طولانی مدت با داروهای ضد صرع علاوه بر ایجاد استرس اکسیداتیو با اختلال در میتوکندری نیز همراه است(5). سدیم والپروات یک داروی ضد صرع وسیع‌الطیف است که در درمان انواع خاصی از تشنج‌ها با تغییر در سطح نوروترانسمیترهای گابائرژیک و گلوتامینرژیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. هم‌چنین از سدیم والپروات در درمان سردردهای میگرنی، بیماران دو قطبی و کودکان بیش‌فعال استفاده می‌شود. در آزمایشات کلینیکی عوارض جانبی مختلفی از این دارو گزارش شده است. سدیم والپروات با تشکیل متابولیت‌های سمی و رادیکال‌های آزاد اکسیژن باعث آسیب بافت کلیه می‌شود(6). سدیم والپروات با مهار کمپلس I و IV میتوکندری، اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو، افزایش تولید رادیکال آزاد اکسیژن و کاهش پتانسیل غشای میتوکندری می‌تواند باعث آسیب سلولی گردد(7،5). امروزه شناخت، مدیریت و مهار سمیت عصبی مرتبط با دارو، به مسئله‌ی مهمی در انتخاب درمان تبدیل شده است. ترکیبات طبیعی مانند پلی‌فنل‌ها برای جلوگیری و درمان سمیت عصبی وابسته به دارو به‌کار می‌روند(8). کورکومین (دی فروئیل متان) یک ترکیب پلی فنل طبیعی از دسته دی آریل هپتانوئیدها است که باعث ایجاد رنگ نارنجی مایل به زرد در زردچوبه می‌شود. توانایی عبور کورکومین از سد خونی مغزی و نقش حفاظت نورونی آن، در بسیاری از اختلالات تخریب‌کننده نورون‌ها مورد بررسی قرار گرفته است(9). کورکومین با اثر اسکونجری بر روی آنیون سوپر اکسید و رادیکال هیدروکسیل موجب مهار لیپید پراکسیداسیون می‌شود(10). علاوه بر این، کورکومین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی است که توانسته از میتوکندری‌های مغز در برابر استرس‌های اکسیداتیو مختلف محافظت کند(11). در تحقیقات نشان داده شد که کورکومین می‌تواند باعث افزایش بیان پروتئین‌های حفاظت سلولی مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون-S-ترانسفراز، NAD(P)H و γ-گلوتامیل سیستئین لیگاز (γGCL) شود(12) و کورکومین با القا γGCL موجب افزایش سنتز و غلظت گلوتاتیون در آستروسیت و نورون می گردد(12). بنابراین، در مطالعه حاضر، برای اولین بار، ما اثر سدیم والپروات را بر روی بافت مغز و میتوکندری سلول‌های عصبی موش صحرایی و مهار سمیت احتمالی آن را توسط کورکومین مورد ارزیابی قرار دادیم.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه

کورکومین از شرکت مرک آلمان و والپروات سدیم از شرکت روز دارو ایران تهیه شد.

در این مطالعه تجربی- آزمایشگاهی، موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار (وزن بدن محدوده 250-200 گرم) در هفت گروه 6 تایی تقسیم و تحت شرایط استاندارد در یک اتاق با سیکل 12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی در دمای 25 درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزاد به آب و غذا در حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی مازندران نگهداری شدند. کلیه آزمایش‌های انجام شده، با توجه به دستورالعمل‌های ثبت شده در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ایران با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1400.441 انجام گرفت.

حیوانات در هفت گروه شامل. گروه اول: کنترل نرمال سالین، گروه دوم: والپرووات (500mg/kg داخل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

صفاقی)(14،13) به مدت 8 هفته (روزی یک بار) گروه سوم و چهارم و پنجم: والپروات (500 mg/kg داخل صفاقی) به مدت 8 هفته + (کورکومین 50,100,200 mg/kg) (15-17)، به مدت 8 هفته (روزی یک بار داخل صفاقی). گروه ششم: تک دوز کورکومین 200mg/kg، به مدت 8 هفته (روزی یک بار) به صورت داخل صفاقی گروه هفتم: ویتامین C(00mg/kg)+ والپروات (500mg/kg داخل صفاقی) به مدت 8 هفته پس از اتمام مواجهه، حیوانات با زایلازین و کتامین بیهوش و با کم‌ترین درد و رنج کشته شدند. در مرحله بعد، با باز کردن جمجمه، مغز حیوان خارج شد. نمونه ابتدا با نرمال سالین شستشو داده شد و بخشی از مغز در فرمالین 10 درصد جهت انجام بررسی‌های پاتولوژی قرار داده شد و بقیه بافت مغز در بافر مانیتول سرد حاوی 0.25M sucrose، 10mM، Tris–HCl 250µg BSA/ml قرار داده شد. در مرحله بعد با قیچی بافت مغز تکه تکه و سپس با هموژنایزر دستی شیشه‌ای هموژن شد. بافت هموژن شده به میکروتیوب‌ها انتقال داده شد و در سانتریفیوژ یخچال‌دار در دمای 4 درجه سانتی‌گراد ابتدا با سرعت 2000 g به مدت 10 دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از اتمام زمان سانتریفیوژ، محلول رویی را به آرامی به میکروتیوب‌های دیگر انتقال داده شد و به دو قسمت تقسیم گردید. قسمتی ازمحلول به دمای 80- سانتی‌گراد برای بررسی‌های بیوشیمیایی انتقال داده شد و قسمت دیگر، به مدت 10 دقیقه با دور 12000 g سانتریفیوژ شد و بعد از آن مایع رویی میکروتیوب دور ریخته شد و رسوبات میتوکندری در میکروتیوب باقی ماند که به این رسوبات بافر تریس اضافه شد و برای بررسی تست‌های میتوکندریایی مورد استفاده قرار گرفت. تمامی مراحل روی یخ انجام شد.

بررسی هیستولوژیک بافت مغز

نمونه‌های بافت مغز از بخش لوب فرونتال بخش پره فرونتال گرفته شدند و در فرمالین 10 درصد برای مدت 48 ساعت فیکس شدند. سپس در سری الکل‌ها دهیدراته، در زالن شفاف‌سازی و در پارافین قالب‌گیری شدند. برش‌هایی به ضخامت 5 میکرون با دستگاه میکروتوم تهیه شد و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. اسلایدهای بافتی توسط هیستولوژیست که به گروه‌های تحقیق نا آشنا بود با میکروسکوپ نوری بررسی شدند.

اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی در بافت مغز

تعیین غلظت پروتئین

اندازه‌گیری غلظت پروتئین به روش برادفورد انجام شد(18) که محدوده سنجش غلظت پروتئین 2000-200 میکروگرم بر میلی‌لیتر است. ابتدا محلول استوک کوماسی بلو (کوماسی بلو50 میلی‌گرم، متانول 25 میلی‌لیتر، اسید فسفریک 50 میلی‌لیتر و آب مقطر تا 200 میلی‌لیتر) آماده شد و در ادامه غلظت‌های مختلفی پروتئین‌های استاندارد در محدوده‌ی 2000-200 µg/ml تهیه گردید و نهایتا جذب در 595 نانومتر در مقابل بلانک خوانده شد. منحنی استاندارد رسم شده و غلظت‌های پروتئین سوسپانسیون میتوکندری از روی منحنی محاسبه شد و سوسپانسیون میتوکندری با بافر موردنظر تا غلظت 1000 µg/ml رقیق شد.

اندازه‌گیری پراکسیداسیون لیپیدی

مالون دی آلدئید (MDA) محصول اصلی اکسیداسیون لیپیدهای غشایی است. ابتدا به 0/2ml هموژن بافت مغز 0/1ml از معرف thiobarbituric acid(TBA) شامل HCl 0/5 نرمال، 15 درصد TCA و 0/3 درصد TBA اضافه و به خوبی مخلوط شدند. نمونه‌ها ابتدا به مدت 30 دقیقه داخل یک حمام آب گرم و سپس به مدت 5 دقیقه داخل یک کیسه یخ گذاشته شدند. در ادامه، 0/2mln- بوتانول به هر لوله اضافه شد و سانتریفیوژ به مدت 10 دقیقه با 3500 دور در دقیقه انجام شد. سرانجام، میزان MDA هر نمونه با مشاهده میزان جذب نوری با دستگاه الایزا در طول موج 532 نانومتر محاسبه شد(19).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

اندازه‌گیری سطح گلوتاتیون

یک میلی‌لیتر از هموژن برداشته و به آن 0/25 میلی‌لیتر تری‌کلرواستیک اسید (TCA) 20 درصد اضافه کرده و بعد از ورتکس کردن به‌مدت20 دقیقه در 1000g سانتریفیوژ انجام دادیم. یک میلی‌لیتر از محلول شفاف رویی را برداشته و به آن 2 میلی‌لیتر دی سدیم هیدروژن فسفات 0/3مولار و 0/5میلی‌لیتر و 0/4درصد DTNB اضافه کرده و ورتکس گردید. سپس برای تکمیل واکنش، 15 دقیقه انکوبه انجام دادیم. در ادامه میزان جذب در طول موج 412 نانومتر خوانده شد و غلظت گلوتاتیون از روی منحنی استاندارد گلوتاتیون برحسب nmol/ml به دست آوردیم(20).

تعیین میزان پروتئین کربونیل

میزان پروتئین کربونیل با استفاده از معرف 2,4-dinitrophenyl-hydrazine (DNPH) اندازه‌گیری شد. بعد از تعیین پروتئین بافت، 500µl از تری‌کلرواستیک اسید (20 درصدw/v) به 250µg از نمونه اضافه شد و در 4°C به مدت 15 دقیقه نگهداری گردید. سپس پروتئین های رسوب داده شده با دور g 6500 به مدت 10 دقیقه سانتریفیوژ شدند و محلول رویی دور ریخته شد. رسوب زیرین کاملاً در 500µl از 0.1 M NaOH پراکنده شده و 500µl از 10mM DNPH حل شده در2 M HCl به نمونه‌ها اضافه شد. هم‌چنین یک بلانک با اضافه کردن 500µl از 2 M HCl بدون DNPH به نمونه پروتئین تهیه شد. در ادامه نمونه‌ها به مدت نیم ساعت در دمای اتاق و دور از نور انکوبه شده و 500µl از تری‌کلرواستیک اسید (20 درصد w/v) اضافه و رسوب پروتئینی با سانتریفیوژ در 6500g به مدت 10 دقیقه جمع‌آوری و سوپرناتانت دور ریخته شد. رسوب زیرین با 1 میلی‌لیتر از مخلوط 1:1 (v/v) اتانول و اتیل استات ترکیب و مجدداً در 6500g به مدت 10 دقیقه سانتریفوژ شد. رسوب پروتئین نهایی در 200µl از محلول گوانین هیدروکلراید 6M پراکنده شد. میزان پروتئین کربونیل با خواندن جذب در nm 365 با ضریب جذب $22,000\ M^{-1}\ cm^{-1}$ اندازه‌گیری شد که به‌صورت nmol of DNPH per milligram of protein بیان گردید(21).

بررسی سمیت میتوکندری در میتوکندری جدا شده از سلول‌های مغز

اندازه‌گیری میزان فعالیت میتوکندری

برای سنجش عملکرد میتوکندری از تترازولیوم بروماید (MTT) به‌عنوان معرف استفاده شد. MTT توسط سوکسینات دهیدروژناز میتوکندری احیا می‌شود و بلور ارغوانی (فورمازان) رنگ غیرمحلول تولید می‌کند. 100 میکرولیتر از سوسپانسیون میتوکندری در هر چاهک پلیت 96 خانه‌ای ریخته و سپس محلول MTT (0/4 درصد) به همراه سوکسینات (10mM) به هر چاهک اضافه شده و به دور از نور در دمای 37 درجه سانتی‌گراد به مدت نیم ساعت انکوباسیون انجام گرفت. با اضافه شدن دی‌متیل سولفوکساید 100 µL، کریستال‌های فورمازون تشکیل شده، حل گردید و سپس جذب نمونه‌ها در 570 نانومتر با استفاده از الایزا ریدر خوانش شد. درصد تغییر در فعالیت آنزیم با سنجش جذب گروه‌ها در برابر جذب گروه کنترل محاسبه شد(18).

اندازه‌گیری میزان پتانسیل غشای میتوکندری

از رنگ فلورسنت کاتیونی (رودامین 123) برای اندازه‌گیری پتانسیل غشای میتوکندری (MMP) استفاده می‌شود. ابتدا 10 میکرومولار رودامین به نمونه‌های میتوکندری (1 میلی‌گرم پروتئین بر میلی‌لیتر) اضافه شد و سپس، شدت فلورسانس رودامین با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر فلورسانس در طول موج‌های تحریک و انتشار 490nm و 535nm محاسبه شد(22).

تعیین تورم میتوکندری

تورم میتوکندری از طریق بررسی تغییرات پراکندگی نور در میتوکندری انجام می‌شود. میتوکندری های جدا

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

شده در بافر تورم قرار داده شدند سپس، جذب را با استفاده از دستگاه الایزا ریدر در طول موج 540 نانومتر اندازه‌گیری کردیم. کاهش جذب، نشان‌دهنده افزایش تورم میتوکندری است(18).

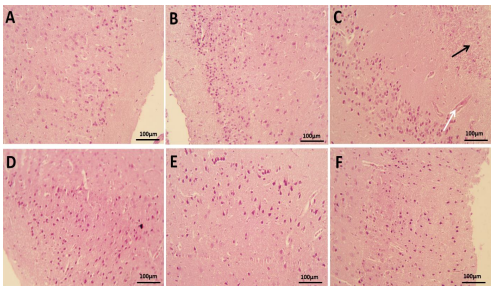
آنالیز آماری

نتایج برحسب میانگین± انحراف معیار با 3 بار تکرار آزمایشات گزارش شد و همه آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری Graphpad Prism 8 انجام گرفت و تست‌های آماری مورد استفاده شامل one-way ANOVA test با پست تست Tukey بود. حد معنی‌داری(P<0/05) تعریف شده است.

یافته ها

اثرکورکومین بر شاخص‌های پاتولوژیک بافت مغز موش صحرایی

تصویر شماره 1، تاثیر کورکومین و والپروات سدیم را بر ساختار مغز در تمام گروه ها نشان می‌دهد. تصویر A گروه کنترل را نشان می‌دهد. در این گروه، لایه‌های کورتکس و بخش مدولا کاملا نرمال است. موش‌هایی که تنها کورکومین دریافت کردند، ساختار بافتی مشابه گروه کنترل داشتند (B). تصویر C نشان می‌دهد حیواناتی که والپروات سدیم دریافت کرده اند، اتساع و احتقان عروق در بخش‌هایی از نواحی مغز دیده شد که این اتساع و احتقان عروق در ناحیه اطراف مننژ بیش‌تر مشهود بود. نشت پلاسما در زیر لایه گرانولر مغز دیده شد. در برخی از نواحی مغز، ساختار لایه‌های مغزی از بین رفته و سلول‌های نکروزی و حتی سلول‌های التهابی نیز دیده شد. تجویز کورکومین در موش‌های دریافت کننده والپروات سدیم توانست ساختار بافتی مغز را بهبود ببخشد. اتساع و احتقان عروق پراکنده‌تر و التهاب در حد بسیار خفیف بود. ارزیابی هیستوپاتولوژی نشان داد که دوز 100 میلی‌گرم/کیلوگرم(E) کورکومین نقش موثرتری در مقایسه با دوز 50 میلی‌گرم/کیلوگرم(D) کورکومین دارد. موش‌هایی که والپروات سدیم را به همراه ویتامین C دریافت کردند، ساختار مغزی مشابه گروه Cur 100+Val داشته‌اند.



تصویر شماره 1: ارزیابی هیستوپاتولوژیک اثر کورکومین بر آسیب بافت مغز القا شده توسط والپروات سدیم

A.Control; D. Cur (50mg/kg)+Val;
B.Curcumin(100mg/kg); E. Cur (100mg/kg)+Val;
C.Val(500mg/kg); F. Vit C(500mg/kg)+Val.

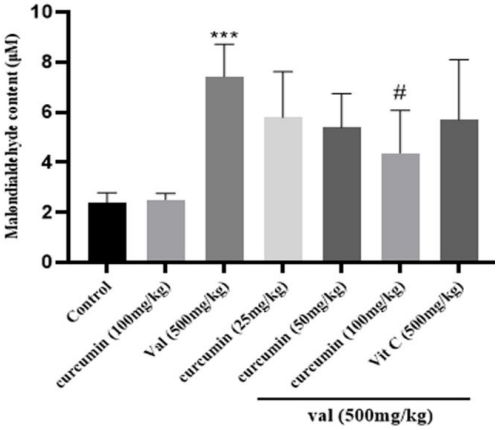
در تصویر c پیکان سفید نشان دهنده اتساع و احتقان عروق در ناحیه اطراف مننژ و پیکان مشکی نشت پلاسما در زیر لایه گرانولر مغز را نشان می‌دهد. رنگ‌آمیزی با H&E staining انجام شده است و تصاویر با بزرگنمایی ×20 تهیه شده است. Scale bar=100 µm.

val : والپروات سدیم، cur : کورکومین

اثر کورکومین بر پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مغز موش صحرایی

افزایش میزان مالون دی آلدئید یک مارکر مهم برای آسیب اکسیداتیو غشای سلول است که سطح آن با استفاده از TBA سنجیده می‌شود. با توجه به نمودار شماره 1، سطح مالون دی آلدئید در مغز تمامی موش‌هایی که سدیم والپروات دریافت کردند در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (P <0/001). علاوه بر این، میزان مالون دی آلدئید در گروه‌هایی که کورکومین با غلظت‌های مختلف دریافت کردند به صورت وابسته به غلظت کاهش یافت که این اثر در غلظت 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم از نظر آماری معنی‌دار بود(P <0/05). همچنین کورکومین به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل تغییر قابل ملاحظه‌ای بر میزان لیپید پراکسیداسیون ایجاد نکرد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]



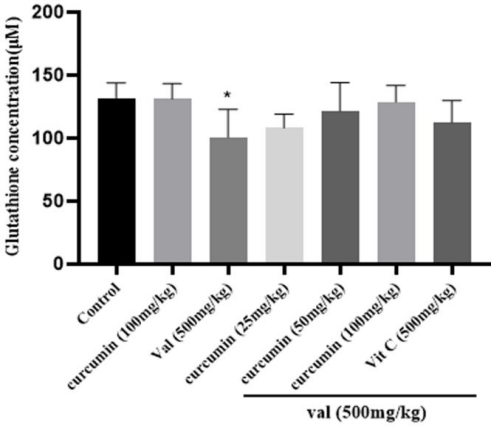
نمودار شماره 1: اثرات سدیم والپروات و غلظت‌های مختلف کورکومین بر میزان لیپید پراکسیداسیون در بافت مغز موش صحرایی
نتایج به‌صورت میانگین± انحراف معیار گزارش‌شده است
*** : اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P <0/001)،
# : اختلاف معنادار با گروه سدیم والپروات (P <0/05).
val: سدیم والپروات، vit C: ویتامین C (کنترل مثبت)

اثر کورکومین بر غلظت گلوتاتیون در بافت مغز موش صحرایی

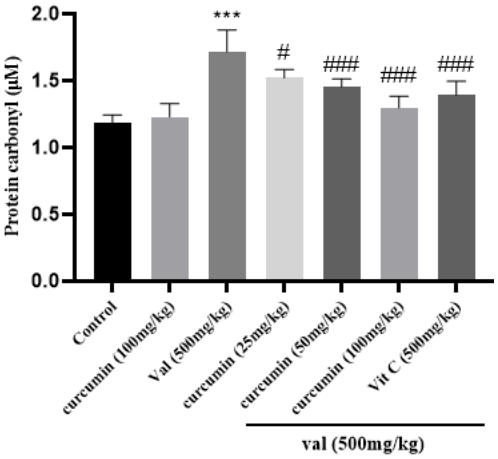
بر اساس نمودار 2، سدیم والپروات سبب تخلیه سطح گلوتاتیون در بافت مغز موش، در مقایسه با گروه کنترل شد(P<0/05). ازطرف دیگر، تجویز کورکومین تا حدودی توانست از کاهش سطح گلوتاتیون در این بافت ممانعت کند، اما این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبودند.

اثر کورکومین بر میزان پروتئین کربونیل بر بافت مغز موش صحرایی

با توجه به نمودار شماره 3، میزان پروتئین کربونیل بافت مغز در مواجهه با والپروات سدیم با افزایش معنی‌دار سطح پروتئین کربونیل همراه بود (P<0/001). در حالی که، میزان پروتئین کربونیل در گروه‌های دریافت‌کننده کورکومین به صورت وابسته به غلظت به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش پیدا کرد که این کاهش در همه‌ی غلظت‌های کورکومین معنادار بوده است و کورکومین توانسته به میزان قابل توجهی از آسیب جلوگیری کند. Vit C به‌عنوان کنترل مثبت، تاثیر معنی‌داری روی کاهش پروتئین کربونیل داشته است(P<0/001). هم‌چنین کورکومین به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل تغییر معناداری بر میزان پروتئین کربونیل ایجاد نکرد.



نمودار شماره 2: اثرات سدیم والپروات و غلظت‌های مختلف کورکومین بر تولید گلوتاتیون(GSH) در بافت مغز موش صحرایی
نتایج به‌صورت میانگین± انحراف معیار گزارش‌شده است
* : اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P <0/05)،
val: سدیم والپروات، vit C: ویتامین C (کنترل مثبت)

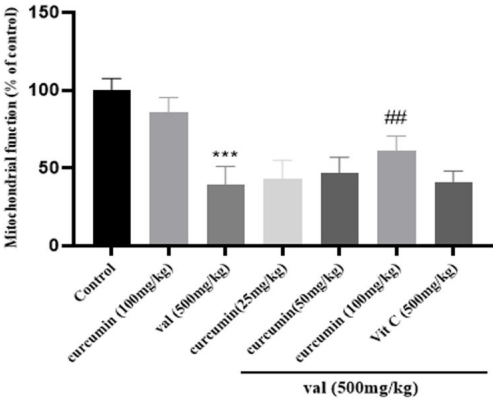


نمودار شماره 3: اثرات سدیم والپروات وغلظت‌های مختلف کورکومین بر میزان پروتئین کربونیل در بافت مغز موش صحرایی
نتایج به‌صورت میانگین± انحراف معیار گزارش‌شده است.
*** : اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P <0/001)،
# : اختلاف معنادار با گروه سدیم والپروات (P <0/05).
: اختلاف معنی‌دار با گروه سدیم والپروات(P <0/001).
val: سدیم والپروات، vit C: ویتامین C (کنترل مثبت)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

اثر کورکومین بر میزان فعالیت میتوکندری

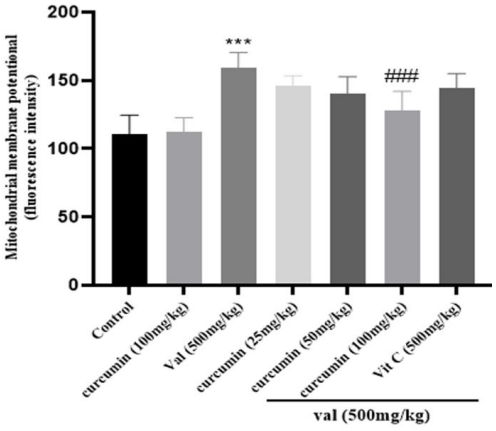
بـر طبـق نتـایج نمـودار شـماره 4، میـزان عملکـرد میتوکندری در بافت مغز موش‌هایی که سدیم والپـروات دریافت کردند. در مقایسه با گروه کنتـرل کـاهش یافتـه است(P<0/001). در گروه مواجهه یافتـه بـا کورکـومین تنها، تغییری در فعالیت میتوکندری نسبت بـه گـروه کنتـرل مشاهده نشد. از طرف دیگر، تجویز کورکومین به صـورت وابسته به غلظت باعث کـاهش سـمیت والپـروات سـدیم می‌شود که این کاهش در دوز کورکومین میلی‌گـرم بـر کیلوگرم 100 از نظر آماری معنی‌دار است (P<0/001).



نمودار شماره 4: اثرات سدیم والپروات و غلظت‌های مختلف کورکـومین بر میزان عملکرد میتوکندری مغز موش صحرایی
نتایج به‌صورت میانگین± انحراف معیار گزارش‌شده است.
*** : اختلاف معنادار با گروه کنترل (P <0/001)،
: اختلاف معنادار با گروه سدیم والپروات (P <0/01).
val: سدیم والپروات، vit C: ویتامین C (کنترل مثبت)

اثر کورکومین بر میزان پتانسیل غشای میتوکندری

بالا رفتن شـدت فلورسـانس رودامـین نشـان دهنـده کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و آسیب دیدن غشای میتوکندری مغز است. همان‌طورکه در نمودار شـماره 5، نشان داده شده است، مواجهه رت‌ها با سـدیم والپـروات باعث کاهش قابل توجه پتانسیل غشای میتوکندری مغـز در مقایسه با گروه کنترل شـد (P<0/001) کـه ایـن کـاهش باعث آسیب دیدن غشای میتوکندری مغز می‌گردد. تجـویز کورکومین در دوز 100 میلی‌گرم برکیلوگرم توانست از کاهش پتانسیل غشای میتوکندری در مقایسه با گروه سـدیم والپروات به‌صورت معنی‌دار جلوگیری کند(P<0/001). مواجهه با کورکـومین تنهـا، تغییـری در پتانسـیل غشـای میتوکندری نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد.

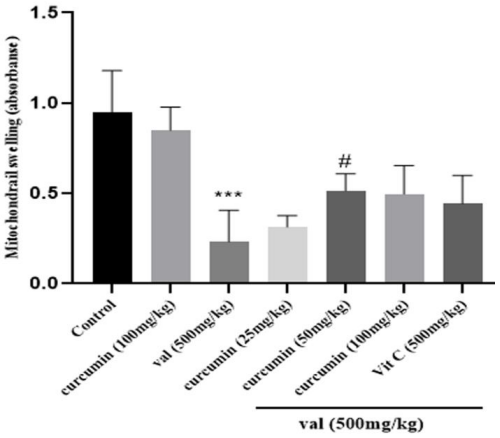


نمودار شماره 5: اثرات سدیم والپروات و غلظت‌های مختلف کورکـومین بر پتانسیل غشای میتوکندری سلول‌های مغز موش صحرایی
نتایج به‌صورت میانگین± انحراف معیار گزارش‌شده است.
*** : اختلاف معنادار با گروه کنترل (P <0/001)،
: اختلاف معنادار با گروه سدیم والپروات (P <0/001).
val: سدیم والپروات، vit C: ویتامین C (کنترل مثبت)

اثر کورکومین بر تورم میتوکندی

یکی ازشاخص‌های اصلی نفوذپذیری غشا میتوکنـدری میزان تورم میتوکندری است که از طریق پراکندگی نور محاسبه می‌شود و کـاهش جـذب نشـان دهنـده افـزایش تورم میتوکندری است. همان‌طورکه در نمودار شـماره 6 نشان داده شـده اسـت، سـدیم والپـروات باعـث کـاهش جذب و افزایش التهاب میتوکندری در مقایسه بـا گـروه کنترل شـد (P<0/001). تجـویز کورکـومین در دوز 50 میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست به طـور معنـی‌داری تـورم میتوکندری را در مقایسه با گروه سـدیم والپـروات کـاهش دهد. تورم میتوکندری در دو گـروه کورکـومین تنهـا و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]



نمودار شماره 6: اثرات سدیم والپروات و غلظت‌های مختلف کورکومین بر تورم میتوکندری مغز موش صحرایی
نتایج به‌صورت میانگین± انحراف معیار گزارش‌شده است.
***: اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (P <0/001)،
#: اختلاف معنادار با گروه سدیم والپروات (P <0/05).
val: سدیم والپروات، vit C: ویتامین C (کنترل مثبت)

بحث

در این مطالعه، اثر محافظتی کورکومین در سرکوب آسیب‌های اکسیداتیو و اختلال میتوکندریایی ناشی از والپروات سدیم در بافت مغز مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های مطالعه ما نشان داد والپروات سدیم می‌تواند سبب القای استرس اکسیداتیو و اختلال میتوکندریایی در بافت مغز موش صحرایی شود که آسیب پاتولوژی مشاهده شده، تاییدکننده ارتباط بین استرس اکسیداتیو و آسیب مغزی می‌باشد. از سوی دیگر کورکومین، باعث سرکوب آسیب‌های اکسیداتیو و اختلال میتوکندریایی ناشی از والپروات سدیم در این بافت گردید. والپروات سدیم دارویی است که در درمان انواع تشنج‌ها، سردردهای میگرنی، بیماران دو قطبی و بیش‌فعالی کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد. طبق مطالعات، اثرات نوروپروتکتیو والپروات سدیم در بیماری‌های حاد سیستم عصبی ثابت شده است(24،23). با این وجود از والپروات سدیم تداخلات دارویی و سمیت‌های متعددی مانند اثر تراتوژنی، آسیب کبدی، هیپرآمونمی و آتروفی مغزی برگشت‌پذیر گزارش شده است(25). استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری از مهم‌ترین مکانیسم‌های دخیل در آسیب کبدی ناشی از والپروات سدیم است(26). رادیکال‌های آزاد با اکسیداسیون لیپیدهای غشا منجر به تولید MDA می‌شود(27). بافت مغز به دلیل دارا بودن اسیدهای چرب غیراشباع و میتوکندری فراوان و سطوح آنتی‌اکسیدانی پایین، در برابر حمله رادیکال‌های آزاد بسیار آسیب‌پذیر است(28). براساس گزارش بسیاری از مطالعات تغییر پارامترهای استرس اکسیداتیو و سطوح آنزیم آنتی اکسیدانی در بیماران مصرف‌کننده والپروات سدیم مشاهده شده است. حامد و همکاران نشان دادند که سطح MDA و گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-Px) در بیماران دریافت‌کننده والپروات سدیم در مقایسه با گروه کنترل درمان نشده افزایش یافت(29).

Verrotti و همکاران نشان دادند که درمان با والپروات سدیم پس از یک سال می‌واند استرس اکسیداتیو را در کودکان دارای اضافه وزن ایجاد کند(30). خواص اکسیدانی والپروات سدیم می‌تواند باعث به هم زدن تعادل آنتی‌اکسیدانی شود و آسیب بافتی ایجاد کند(5). در مطالعات حیوانی، والپروات سدیم با افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل و تغییر ساختار سلولی، تخریب بافت کبد را تسریع می‌بخشد(31). در مطالعه‌ای که درسال 2021 توسط رضوان امیدپور و همکاران بر روی 48 موش صحرایی نر انجام شد، مشخص شد میزان پراکسیداسیون لیپیدی در گروه‌های دریافت‌کننده والپروییک اسید افزایش یافته که نشان‌دهنده تخریب غشای سلولی کبد موش‌ها در اثر مصرف دارو است. باتوجه به بعضی از مطالعات حیوانی و انسانی، والپروات سدیم یک داروی سمی با نارسایی‌های کبدی برگشت پذیر و غیرقابل برگشت از طریق القا یا افزایش نشانگرهای استرس اکسیداتیو است(32). با توجه به تحقیق Noha و همکاران، بررسی هیستوپاتولوژیک موش‌های تحت درمان با والپروات سدیم تغییراتی را در بافت طبیعی کبد، انحطاط سلول‌های کبدی و انفیلتراسیون سلول‌های التهابی نشان داد. طبق این مطالعه استرس

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

اکسیداتیو ناشی از والپروات سدیم باعث فعال شدن آبشار التهابی و فاکتورهای رونویسی می‌شود(33). در یک مقاله گزارش موردی در بیماران دریافت کننده والپروات سدیم به مدت سه ماه روزانه 800 mg بعد انجام سی تی، آتروفی مغزی برگشت‌پذیر گزارش شد(34). نتایج هیستوپاتولوژی در این مطالعه، شواهدی از آسیب بافتی را نشان داد. با توجه به مطالعات ذکر شده در بالا و یافته‌های ما، به نظر می‌رسد که استفاده طولانی مدت از والپروات سدیم می‌تواند عوارض بافتی را نشان دهد که در نهایت منجر به مرگ سلولی، التهاب گردد. در این مطالعه مشاهده شد که استفاده از والپروات سدیم باعث افزایش استرس اکسیداتیو در بافت مغز رت می‌شود. در مطالعات ثابت شده که استرس اکسیداتیو در چندین آسیب عصبی انسان ازجمله هیپوکسی حاد-ایسکمی/خونرسانی مجدد و اختلالات عصبی مزمن مانند بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر دخالت دارد(35). سطوح بالای گلوتامات خارج سلولی، که منجر به کاهش گلوتاتیون و آسیب سلولی می‌شود، علاوه بر مهار سمیت گلوتامات توسط چندین آنتی‌اکسیدان، از جمله α-توکوفرول و سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، نشان دهنده سمیت اکسیداتیو گلوتامات است. سلول‌های عصبی قشری کشت‌شده از موش‌هایی که بیش از حد آنزیم مهارکننده رادیکال‌های آزاد SOD را بیان می‌کنند، نشان داده شد که در برابر سمیت گلوتامات مقاوم هستند و حضور گلوتاتیون مانع تخریب عصبی می‌شود. هم‌چنین حدس زده می‌شود که عملکرد اصلی آسکوربات و α-توکوفرول به‌عنوان آنتی‌اکسیدان ممکن است بر اساس اثر هم‌افزایی با گلوتاتیون در سیستم عصبی مرکزی است(36). استفاده از یک آنتی‌اکسیدانت قوی همراه با تجویز والپروات سدیم با توجه به عوارض و مکانیسم سمیت این ماده باعث کاهش عوارض آن می‌شود. نقش آنتی‌اکسیدان‌ها، محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب رادیکال‌های آزاد است. آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی مانند فنل‌ها در تنظیم فعالیت آنزیم‌های کبدی موثر هستند. این آنتی‌اکسیدان‌ها باعث کاهش آسیب سلولی ناشی از اکسیدان‌ها یا سیتوکین‌های التهابی می‌شوند(37). کورکومین پلی‌فنول دارای فعالیت‌های بسیاری از جمله اثر ضد التهابی، کاهش قندخون، آنتی‌اکسیدان، التیام زخم و ضد میکروبی است. در طب سنتی از زردچوبه به عنوان مسهل صفراوی و محافظ کبد یاد شده است. اثر محافظتی زردچوبه ممکن است به علت اثرات آنتی اکسیدانی آن باشد. به علاوه زردچوبه باعث افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون-s-ترانسفراز می‌شود(12). کورکومین همچنین دارای فعالیت‌های محافظتی و نفروپاتیک است، باعث مهار ترومبوز شده و در برابر انفارکتوس میوکارد محافظت ایجاد می‌کند. دارای خواص هیپوگلیسمی و ضد رماتیسمی و فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز است و باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود. در مدل‌های حیوانی مختلف و مطالعات انسانی کورکومین حتی در دوزهای بسیار بالا ایمن است(38). خواص بالای کورکومین ممکن است به علت فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن باشد. ثابت شده است که وجود گروه فنلی در ساختار کورکومین به آن توانایی واکنش با انواع مختلفی از رادیکال‌های آزاد را داده است(39). اثرات محافظتی کورکومین در شرایط مختلفی که استرس‌های اکسیداتیو درگیر بوده‌اند، در مطالعات متعددی آورده شده است. اثرات محافظتی کورکومین در برابر سمیت میتوکندری ناشی از سایر مواد سمی در مطالعات قبلی ثابت شده است. براساس مطالعه‌ی Sabet و همکاران، کورکومین با مهار گونه‌های آزاد اکسیژن در میتوکندری، باعث مهار از بین رفتن پتانسیل غشا و تورم میتوکندری شده و با تثبیت غشا از غشای سلول در برابر لیپیدپراکسیداسیون محافظت می‌کند و در میتوکندری قلب موش اثرات محافظتی در برابر مسمومیت ناشی از بواسیزامب ایجاد می‌کند(40). کورکومین علاوه بر تعامل مستقیم با رادیکال‌های آزاد، می‌تواند به‌صورت غیر مستقیم باعث افزایش تولید آنتی‌اکسیدان‌های دفاعی درون‌زا، به ویژه گلوتاتیون شود(12). در سلول‌های در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

معرض گلوتامات افزایش میزان MDA مشاهده شد. MDA، محصولی از تجزیه اسیدهای چرب اشباع نشده چندگانه است، که معمولا به‌عنوان نشانگر استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود و نشان می‌دهدکه سمیت تحریکی گلوتامات ممکن است با استرس اکسیداتیو مرتبط باشد. MDA همچنین یک شاخص هم برای پراکسیداسیون لیپیدی است(41). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تجویزکورکومین به‌صورت وابسته به غلظت باعث کاهش MDA و به تبع آن پراکسیداسیون لیپیدی صورت گرفته توسط والپروات سدیم در میتوکندری سلول‌های مغز شد. گلوتاتیون نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو، حفظ تعادل ردوکس، افزایش سم‌زدایی متابولیک وتنظیم سیستم ایمنی دارد. علاوه برآن،گلوتاتیون نقش مهمی را در بخش‌های مختلف سلولی ایفا می‌کند که در میتوکندری نقش کلیدی را در تنظیم آپوپتوز در مقابل نکروز دارد(42). در این مطالعه تجویز کورکومین منجر به افزایش غلظت گلوتاتیون به صورت وابسته به غلظت شد، اما این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبودند. در این مطالعه مواجهه با والپروات سدیم باعث افزایش میزان پروتئین کربونیل شد. میزان پروتئین کربونیل در گروه‌های دریافت‌کننده کورکومین به صورت وابسته به غلظت به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش پیدا کرد که این کاهش درهمه غلظت‌های کورکومین معنی‌دار بوده است و کورکومین توانسته به میزان قابل توجهی از آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها جلوگیری کند. در این مطالعه کورکومین به صورت وابسته به غلظت، از میتوکندری سلول‌های مغز در مواجهه با والپروات سدیم، محافظت کرده و باعث افزایش میزان میتوکندری‌های فعال شده که نشان‌دهنده اثر آنتی‌اکسیدانی کورکومین است. از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم بررسی مسیرهای مختلف مکانیسمی و بیان آنزیمی است هم‌چنین قرار گرفتن در معرض سدیم والپروات باعث کاهش قابل توجه پتانسیل غشای میتوکندری مغز می‌شود. تجویز کورکومین توانست از کاهش پتانسیل غشای میتوکندری جلوگیری کند و باعث کاهش آسیب دیدن غشای میتوکندری مغز شود. در این مطالعه والپروات سدیم سبب افزایش تورم و ورود آب و الکترولیت به داخل میتوکندری شد که تجویز کورکومین باعث کاهش میزان آسیب و تورم میتوکندری شد.

تحریک تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های سمیت عصبی والپروات سدیم است. نتایج به دست آمده در این مطالعه نقش اساسی استرس اکسیداتیو و آسیب رسیدن به میتوکندری که نتیجه تولید رادیکال‌های آزاد توسط والپروات سدیم است را تایید می‌کند. تجویز کورکومین که یک آنتی‌اکسیدانت است، توانست به‌طور معنی‌داری میزان فاکتورهای استرس اکسیداتیو را در بافت مغز رت کاهش دهدکه این اثرات محافظتی را می‌توان به خاصیت آنتی‌اکسیدانی کورکومین مرتبط دانست. بنابراین پیشنهاد می‌شود از کورکومین به عنوان درمان مکمل در برابر آسیب‌های بافتی و شرایط پاتولوژیک مشابه که ناشی از مواجهه با استرس اکسیداتیو است، استفاده نمود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دکترای عمومی داروسازی خانم زهرا طالبی با کد اخلاق (IR.MAZUMS..REC.1400.8821) و کد طرح 8821 می‌باشد و منابع مالی آن توسط دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأمین‌شده است که بدین‌وسیله تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Vuda M, Kamath A. Drug induced mitochondrial dysfunction: Mechanisms and adverse clinical consequences. Mitochondrion 2016; 31: 63-74.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

2. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med 2016; 14(1): 1-11.
3. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. Antioxidants as a preventive treatment for epileptic process: a review of the current status. Curr Neuropharmacol 2014; 12(6): 527-550.
4. Das A, Sarwar MS, Hossain MS, Karmakar P, Islam MS, Hussain ME, et al. Elevated serum lipid peroxidation and reduced vitamin C and trace element concentrations are correlated with epilepsy. Clin EEG Neurosci 2019; 50(1): 63-72.
5. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012; 8(1): 71-79.
6. Galaly SR, Abdella EM, Mohammed HM. Effects of royal jelly on genotoxicity and nephrotoxicity induced by valproic acid in albino mice. Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci 2014; 3(1): 1-15.
7. Pourahmad J, Eskandari MR, Kaghazi A, Shaki F, Shahraki J, Fard JK. A new approach on valproic acid induced hepatotoxicity: involvement of lysosomal membrane leakiness and cellular proteolysis. Toxicology in Vitro 2012; 26(4): 545-551.
8. Haratizadeh S, Nazm Bojnordi M, MH EZ, Ahmadi Moghaddam K, Goodarzi G, Ghasemi Hamidabadi H. Evaluation proliferative effect of nettle leaf extract on neural stem cell in oxidative stress condition. Journal of Cell & Tissue 2018; 9(4): 333-343.
9. Garcia-Alloza M, Borrelli L, Rozkalne A, Hyman B, Bacskai B. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. J Neurochem 2007; 102(4): 1095-1104.
10. Morin D, Barthélémy S, Zini R, Labidalle S, Tillement J-P. Curcumin induces the mitochondrial permeability transition pore mediated by membrane protein thiol oxidation. FEBS Lett 2001; 495(1-2): 131-136.
11. Mythri RB, Jagatha B, Pradhan N, Andersen J, Bharath MS. Mitochondrial complex I inhibition in Parkinson's disease: how can curcumin protect mitochondria? Antioxid Redox Signal 2007; 9(3): 399-408.
12. Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, Andérica-Romero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverrí J. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. Redox Biol 2013; 1(1): 448-456.
13. Rafiei S, Edalatmanesh MA, Rezaei E. Effect of Sex and Age on Repetitive, Stereotyped, and Exploratory Behaviors in a Rat Model of Valproic Acid-Induced Autism. Shefaye Khatam 2017; 5(3): 11-17.
14. Amrani A, Boubekri N, Benaissa O, Benayache F, Benayache S, Zama D. Sodium Valproate Affect Brain Antioxidant/Oxidant Status in Mice: Ameliorative Effect of Vitamin E and Chrysanthemum fontanesii Extract. Curr Bioact Compd 2020; 16(5): 576-580.
15. Sadoughi SD, Khayatzadeh J. Effect of Curcumin on Hippocampal Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Rat Model for Alzheimer's Disease. Shefaye Khatam 2018; 6(1): 1-9.
16. Yadav RS, Shukla RK, Sankhwar ML, Patel DK, Ansari RW, Pant AB, et al. Neuroprotective effect of curcumin in arsenic-induced neurotoxicity in rats. Neurotoxicology 2010; 31(5): 533-539.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

17. Zhao J, Zhao Y, Zheng W, Lu Y, Feng G, Yu S. Neuroprotective effect of curcumin on transient focal cerebral ischemia in rats. Brain Res 2008; 1229: 224-232.
18. Arab-Nozari M, Mohammadi E, Shokrzadeh M, Ahangar N, Amiri FT, Shaki F. Co-exposure to non-toxic levels of cadmium and fluoride induces hepatotoxicity in rats via triggering mitochondrial oxidative damage, apoptosis, and NF-kB pathways. Environ Sci Pollut Res Int 2020; 27(19): 24048-24058.
19. Zhang F, Xu Z, Gao J, Xu B, Deng Y. In vitro effect of manganese chloride exposure on energy metabolism and oxidative damage of mitochondria isolated from rat brain. Environ Toxicol Pharmaco 2008; 26(2): 232-236.
20. Akbari S, Amiri FT, Naderi M, Shaki F, Seyedabadi M. Sodium arsenite accelerates D-galactose-induced aging in the testis of the rat: Evidence for mitochondrial oxidative damage, NF-kB, JNK, and apoptosis pathways. Toxicology 2022; 470: 153148.
21. Ahangar N, Naderi M, Noroozi A, Ghasemi M, Zamani E, Shaki F. Zinc deficiency and oxidative stress involved in valproic acid induced hepatotoxicity: protection by zinc and selenium supplementation. Biol Trace Elem Res 2017; 179(1): 102-109.
22. Shaki F, Teymoori M, Motafeghi FS, Hemmati N, Arab-Nozari M. L-arginine Ameliorated Mitochondrial Oxidative Damage Induced by Sub-chronic Exposure to Cadmium in Mice Kidney. Pharmaceutical and Biomedical Research 2021; 7(2): 79-86.
23. Dash PK, Orsi SA, Zhang M, Grill RJ, Pati S, Zhao J, et al. Valproate administered after traumatic brain injury provides neuroprotection and improves cognitive function in rats. PloS One 2010; 5(6): e11383.
24. Vajda F. Valproate and neuroprotection. J Clin Neurosci 2002; 9(5): 508-514.
25. Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. J Am Board Fam Med 2007; 20(5): 499-502.
26. Kamkar A, Khodabakhshiyan S. Determination of the total phenolic, flavonoid and antioxidant activity of Sabalan honey. Res Vet J 2017; 72(1): 53-61.
27. Tong V, Teng XW, Chang TK, Abbott FS. Valproic acid II: effects on oxidative stress, mitochondrial membrane potential, and cytotoxicity in glutathione-depleted rat hepatocytes. Toxicol Sci 2005; 86(2): 436-443.
28. David S, Hamilton JP. Drug-induced liver injury. US Gastroenterol Hepatol Rev 2010; 6: 73-80.
29. Hamed SA, Abdellah M .Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients. J Pharmacol Sci 2004; 96(4): 349-359.
30. Verrotti A, Scardapane A, Franzoni E, Manco R, Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. Epilepsy Res 2008; 78(2-3): 171-177.
31. Tanvir E, Afroz R, Chowdhury MAZ, Khalil MI, Hossain MS, Rahman MA, et al. Honey has a protective effect against chlorpyrifos-induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture. Eur J Integr Med 2015; 7(5): 525-533.
32. Omidipour R, Zarei L, Boroujeni MB, Rajabzadeh A. Protective effect of thyme honey against valproic acid hepatotoxicity in Wistar rats. Biomed Res Int 2021; 2021: 8839898.
33. Abdelkader NF, Elyamany M, Gad AM, Assaf N, Fawzy HM, Elesawy WH. Ellagic

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

acid attenuates liver toxicity induced by valproic acid in rats. J Pharmacol Sci 2020; 143(1): 23-29.

34. De Michele G, Sorrentino P, Nesti C, Rubegni A, Ruggiero L, Peluso S, et al. Reversible valproate-induced subacute encephalopathy associated with a MT-ATP8 variant in the mitochondrial genome. Front Neurol 2018; 9: 728.
35. Venkateshappa C, Harish G, Mythri RB, Mahadevan A, Srinivas Bharath M, Shankar S. Increased oxidative damage and decreased antioxidant function in aging human substantia nigra compared to striatum: implications for Parkinson's disease. Neurochem Res 2012; 37(2): 358-369.
36. Aoyama K, Nakaki T. Inhibition of GTRAP3-18 may increase neuroprotective glutathione (GSH) synthesis. Int J Mol Sci 2012; 13(9): 12017-12035.
37. Sokmen BB, Tunali S, Yanardag R. Effects of vitamin U) S-methyl methionine sulphonium chloride) on valproic acid induced liver injury in rats. Food Chem Toxicol 2012; 50(10): 3562-3566.
38. Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. Biochem Pharmacol 2008; 76(11): 1590-1611.
39. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T, Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. Biomed Pharmacother 2017; 87: 223-229.
40. Sabet NS, Atashbar S, Khanlou EM, Kahrizi F,Salimi A. Curcumin attenuates bevacizumab-induced toxicity via suppressing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction in heart mitochondria. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2020; 393(8): 1447-1457.
41. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. J Affect Disord 2010; 125(1-3): 287-294.
42. Pizzorno J. Glutathione! Integr Med (Encinitas) 2014; 13(1): 8-12.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]