ORIGINAL ARTICLE

Repurposing Potential of Aripiprazole against Paraquat-Induced Hepatotoxicity in Male Mice

Mohammad Shokati Sayyad[1,2]
Maryam Alishahi[3]
Mohsen Kheiri[3]
Mobina Esmaeili Kenari[2]
Vida Motamed Nia[4]
Fereshteh Talebpour Amiri[5]
Mohammad Karami[6]

[1] Assistant professor, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[2] Student Research Committee, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[3] Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] PhD Candidate, Department of Toxicology and Pharmacology, school of pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5] Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 13, 2026; Accepted August 18, 2026)

Abstract

Background and purpose: Hepatotoxicity is a major adverse effect of exposure to chemical compounds, with oxidative stress and inflammation playing key roles in its pathogenesis. Paraquat, a highly toxic herbicide, can induce liver injury through these mechanisms, and no specific and effective treatment is currently available. Given the antioxidant and anti-inflammatory properties of aripiprazole, this study aimed to investigate its potential protective effects against paraquat-induced hepatotoxicity in mice.

Materials and methods: Thirty-five male BALB/c mice were randomly assigned to five groups (n= 7): a normal group, a hepatotoxicity model group treated with paraquat (30 mg/kg), and three treatment groups that received paraquat followed by aripiprazole at doses of 0.1, 1, or 10 mg/kg. Aripiprazole was administered intraperitoneally for five consecutive days. On day 6, liver tissues were collected to assess reactive oxygen species (ROS), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), and protein carbonyl (PrC) levels, measure TNF-α gene expression by real-time PCR, and assess histopathological changes using hematoxylin and eosin (H&E) staining.

Results: Paraquat administration significantly increased ROS and PrC levels, as well as TNF-α gene expression, while significantly decreasing liver GSH levels compared with the normal group. Treatment with aripiprazole at doses of 1 and 10 mg/kg significantly reduced ROS and PrC levels and TNF-α gene expression and significantly increased GSH levels compared with the model group ($P< 0.05$). Moreover, a significant reduction in MDA levels was observed only in mice treated with aripiprazole at 1 mg/kg. Histopathological examination also revealed an improvement in paraquat-induced liver damage in the aripiprazole-treated groups.

Conclusion: The findings of this study suggest that aripiprazole may exert a protective effect against paraquat-induced liver injury through the attenuation of oxidative stress and inflammatory responses. However, further studies are required to elucidate the precise mechanisms underlying these effects.

Keywords: aripiprazole, paraquat, hepatotoxicity, oxidative stress, drug repurposing, mice.

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (260): 82-93 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Karami - Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: toxkarami@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۶۰ شهریور سال ۱۴۰۵ (۹۳-۸۲)

پتانسیل بازکاربری آریپیپرازول برای مقابله با آسیب کبدی ناشی از پاراکوات در موش های سوری نر

محمد شوکتی صیاد[۱،۲]
مریم عالیشاهی[۳]
محسن خیری[۳]
مبینا اسماعیلی کناری[۲]
ویدا معتمدنیا[۴]
فرشته طالب پور امیری [۵]
محمد کرمی [۶]

چکیده

سابقه و هدف: هپاتوتوکسیسیتی یکی از مهم‌ترین عوارض ناشی از مواجهه با ترکیبات شیمیایی است که استرس اکسیداتیو و التهاب نقش اساسی در پاتوژنز آن دارند. پاراکوات، به‌عنوان یک علف‌کش بسیار سمی، از طریق این مکانیسم‌ها موجب آسیب کبدی می‌شود و تاکنون درمان اختصاصی مؤثری برای آسیب کبدی ناشی از آن معرفی نشده است. با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی آریپیپرازول، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات این دارو بر هپاتوتوکسیسیتی القا شده توسط پاراکوات در موش‌های سوری، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش سوری نر BALB/c به‌طور تصادفی در پنج گروه هفت‌تایی شامل گروه نرمال، گروه مدل هپاتوتوکسیسیتی (پاراکوات، ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سه گروه درمانی دریافت کننده پاراکوات به همراه آریپیپرازول با دوزهای ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. آریپیپرازول به مدت پنج روز متوالی به‌صورت داخل صفاقی تجویز شد. در روز ششم، نمونه‌های بافت کبد برای اندازه‌گیری گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، گلوتاتیون (GSH)، مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و پروتئین کربونیل (PrC)، ارزیابی بیان ژن *TNF-α* با روش Real-Time PCR (Real-time polymerase chain reaction) و بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها: تجویز پاراکوات موجب افزایش معنی‌دار ROS، PrC و بیان ژن *TNF-α* و کاهش معنی‌دار سطح GSH کبد در مقایسه با گروه نرمال شد. درمان با آریپیپرازول در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب کاهش معنی‌دار ROS، PrC و TNF-α و افزایش معنی‌دار GSH نسبت به گروه مدل گردید ($P < ۰/۰۵$). همچنین کاهش معنی‌دار MDA تنها در دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. بررسی‌های هیستوپاتولوژیک نیز بهبود نسبی آسیب‌های کبدی را در گروه‌های دریافت کننده آریپیپرازول نشان داد.

استنتاج: آریپیپرازول می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی، اثرات محافظتی احتمالی در برابر آسیب کبدی ناشی از پاراکوات اعمال کند، هر چند انجام مطالعات بیش‌تر برای تبیین دقیق مکانیسم‌های آن ضروری است.

واژه های کلیدی: آریپیپرازول، پاراکوات، هپاتوتوکسیسیتی، استرس اکسیداتیو، بازکاربری دارو، موش سوری

مولف مسئول: محمد کرمی- ساری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران **E-mail:** toxkarami@gmail.com
۱. استادیار پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشجوی دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۵. استاد تمام، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. استاد تمام، گروه سم شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۳/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۳/۲۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۵/۲۷

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

مقدمه

هپاتوتوکسیسیتی به آسیب ساختاری یا عملکردی کبد در اثر مواجهه با مواد خارجی، داروها و ترکیبات شیمیایی اطلاق می‌شود و یکی از علل مهم نارسایی حاد کبدی و مرگ‌ومیر مرتبط با آن در سراسر جهان محسوب می‌شود(۱، ۲). از آن‌جا که کبد نقش مهمی در پاکسازی ترکیبات زنوبیوتیک دارد، حفظ عملکرد آن می‌تواند در کاهش آسیب چند اندامی ناشی از مسمومیت با پاراکوات مؤثر باشد(۳). شواهد نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو یکی از مکانیسم‌های اصلی هپاتوتوکسیسیتی ناشی از پاراکوات است. پاراکوات با اختلال در زنجیره انتقال الکترون موجب افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS) شده و از طریق آسیب اکسیداتیو به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها، در ایجاد آسیب کبدی نقش ایفا می‌کند(۴). علاوه بر استرس اکسیداتیو، التهاب نیز در سمیت کبدی ناشی از پاراکوات نقش مهمی دارد. افزایش ROS می‌تواند با افزایش بیان سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، به‌ویژه *TNF-α*، و القای iNOS موجب تشدید پاسخ‌های التهابی و آسیب هپاتوسیتی شود. بنابراین، TNF-α به‌عنوان یکی از میانجی‌های کلیدی التهاب، می‌تواند در پیشرفت هپاتوتوکسیسیتی ناشی از پاراکوات نقش داشته باشد(۵). از این رو، شناسایی ترکیباتی با توانایی کاهش استرس اکسیداتیو و تعدیل التهاب، به یکی از حوزه‌های مهم تحقیقات فارماکولوژی و سم‌شناسی تبدیل شده است.

پاراکوات یک علف‌کش غیر انتخابی از گروه آمونیوم‌های چهارتایی است که به دلیل اثر سریع و کارایی بالا، کاربرد گسترده‌ای در کشاورزی دارد. با این حال، این ترکیب برای انسان بسیار سمی بوده و مسمومیت با آن همچنان یک چالش مهم سلامت عمومی محسوب می‌شود(۶). به دلیل توانایی بالای پاراکوات در القای استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب کبدی تکرارپذیر، این ترکیب به‌عنوان یک مدل معتبر آزمایشگاهی برای مطالعه هپاتوتوکسیسیتی و ارزیابی ترکیبات هپاتوپروتکتیو استفاده می‌شود(۷، ۸). پس از جذب، پاراکوات در بافت‌های مختلف توزیع شده و در موارد شدید می‌تواند موجب آسیب اندام‌های مختلف شود که ریه و کبد از مهم‌ترین اندام‌های هدف آن هستند. سمیت پاراکوات عمدتاً از طریق چرخه ردوکس و تولید ROS ایجاد شده و استرس اکسیداتیو حاصل می‌تواند موجب آسیب پروتئین‌ها، لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و سایر اجزای سلولی شود(۹). با وجود مطالعات گسترده، تاکنون آنتی دوت اختصاصی برای مسمومیت با پاراکوات معرفی نشده و درمان آن عمدتاً حمایتی است؛ از این رو، میزان مرگ‌ومیر و عوارض ناشی از آن همچنان بالا باقی مانده است(۱۰).

در سال‌های اخیر، بازاستفاده از داروهای تأیید شده (Drug Repurposing) به‌عنوان یک راهبرد جذاب برای توسعه درمان‌های جدید مورد توجه قرار گرفته است. داروهایی که علاوه بر اثرات درمانی شناخته شده، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی هستند، می‌توانند گزینه‌های مناسبی برای کاهش آسیب ناشی از عوامل سمی باشند(۱۱، ۱۲). شواهد اخیر نشان داده‌اند که آریپیپرازول، علاوه بر اثرات نوروفارماکولوژیک شناخته شده، دارای ویژگی‌های زیستی مرتبط با تعدیل فرآیندهای اکسیداتیو و پاسخ‌های سلولی به آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو است. مطالعات آزمایشگاهی گزارش کرده‌اند که آریپیپرازول می‌تواند با افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی و بهبود پاسخ سلول‌های کبدی در برابر شرایط اکسیداتیو، از آسیب سلولی محافظت کند(۱۳، ۱۴). با این حال، اثرات محافظتی احتمالی دقیق این دارو در هپاتوتوکسیسیتی القا شده توسط پاراکوات در موش تاکنون بررسی نشده است. بنابراین، با توجه به نقش کلیدی استرس اکسیداتیو و التهاب در پاتوفیزیولوژی آسیب کبدی ناشی از پاراکوات، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثرات هپاتوپروتکتیو آریپیپرازول در این مدل طراحی شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

مواد و روش ها

مواد شیمیایی و معرف ها

پاراکوات (Paraquat dichloride, SL ۲۰) از شرکت مهر پارسیان اکسیر، ایران و آریپیپرازول (Aripiprazole) مورد استفاده در این مطالعه از شرکت داروسازی عبیدی، ایران تأمین گردید.

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه تجربی، ۳۵ موش سوری نر بالغ BALB/c با وزن تقریبی ۲۵ – ۲۰ گرم از موسسه تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شدند. حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه به مدت ۷ روز جهت سازگاری با شرایط محیطی نگهداری شدند. شرایط نگهداری در قفس‌های مخصوص شامل دمای ۲۲ ± ۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۶۰ – ۴۰ درصد با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد بود.

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل این مطالعه، شامل نگهداری حیوانات، مداخلات آزمایشی، نمونه‌گیری و سایر اقدامات مرتبط، مطابق با دستورالعمل‌ها و ضوابط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد. پروتکل مطالعه پیش از آغاز آزمایش‌ها توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأیید و با شناسه اخلاق (IR.MAZUMS.AEC.1404.033) ثبت گردید. همچنین از حداقل تعداد موش مورد نیاز برای آزمایش استفاده شد.

طراحی مطالعه و گروه‌بندی حیوانات

پس از پایان دوره سازگاری، ۳۵ موش سوری نر به‌صورت تصادفی به پنج گروه آزمایشی (۷ سر موش در هر گروه) تقسیم شدند. یک دوز پاراکوات (mg/kg ۳۰) به‌صورت داخل صفاقی بر اساس مطالعات پیشین به‌منظور القای هپاتوتوکسیسیتی انتخاب شد. همچنین، دوزهای آریپیپرازول ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر اساس مطالعات منتشر شده پیشین و با هدف ارزیابی اثرات این دارو تعیین شدند(۸، ۱۵، ۱۶). درمان با آریپیپرازول به مدت پنج روز متوالی پس از القای هپاتوتوکسیسیتی ادامه یافت و در روز ششم، نمونه‌گیری‌ها انجام شد. جزئیات گروه‌های آزمایشی در جدول شماره ۱، ارائه شده است.

جدول شماره ۱: گروه های آزمایش و نوع مداخلات در مطالعه

گروه ها	توضیحات
Normal	گروه نرمال/سالم (دریافت آب مقطر، بدون دریافت پاراکوات و آریپیپرازول)
Model (Hepatotoxicity)	دریافت فقط پاراکوات (۳۰ mg/kg) به‌صورت داخل صفاقی به منظور القا هپاتوتوکسیسیتی
Ari 0.1 mg/kg	دریافت آریپیپرازول (۰،۱ mg/kg) به مدت ۵ روز به‌صورت داخل صفاقی پس از القا هپاتوتوکسیسیتی
Ari 1 mg/kg	دریافت آریپیپرازول (۱ mg/kg) به مدت ۵ روز به‌صورت داخل صفاقی پس از القا هپاتوتوکسیسیتی
Ari 10 mg/kg	دریافت آریپیپرازول (۱۰ mg/kg) به مدت ۵ روز به‌صورت داخل صفاقی پس از القا هپاتوتوکسیسیتی

جمع‌آوری نمونه‌ها و تهیه هموژنات بافت کبد

بیهوشی حیوانات با استفاده از تزریق داخل صفاقی کتامین ۱۰۰ mg/kg و زایلازین ۱۵ mg/kg انجام شد و در آخر نمونه‌های بافت کبد و سپس هموژنات بافتی تهیه شد. در ادامه این نمونه تحت سانتریفیوژ در ۶۵۰۰ ×g به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت و سوپرناتانت برای انجام آزمون‌های بیوشیمیایی و ارزیابی شاخص‌های استرس اکسیداتیو جمع‌آوری شد.

اندازه‌گیری پروتئین کل

غلظت پروتئین کل در هموژن بافت کبد با استفاده از روش برادفورد و بر اساس اتصال رنگ کوماسی بریلیانت بلو (Coomassie Brilliant Blue) به پروتئین‌ها اندازه‌گیری شد. جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۵۹۵ نانومتر قرائت و مقادیر پروتئین بر اساس منحنی استاندارد آلبومین محاسبه گردید.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

اندازه گیری سطوح گلوتاتیون (GSH) در بافت کبد

میزان GSH در بافت کبد با استفاده از روش المان (Ellman's Method) و از طریق واکنش با معرف ۵،۵-دی‌تیوبیس-۲-نیتروبنزوئیک اسید (DTNB) با جذب نوری در طول موج ۴۱۲ نانومتر سنجیده شد و غلظت GSH بر اساس منحنی استاندارد به صورت میکرومولار محاسبه گردید(۱۷).

اندازه‌گیری سطوح مالون دی‌آلدئید (MDA) در بافت کبد

بخشی از بافت کبد با استفاده از هموژنایزر در بافر هموژن گردید. سپس هموژن بافتی سانتریفیوژ شده و سوپرناتانت حاصل برای سنجش MDA استفاده شد. میزان پراکسیداسیون لیپیدی با اندازه‌گیری کمپلکس حاصل از واکنش MDA با تیوباربیتوریک اسید (TBA) در روش TBARS و در طول موج ۵۳۲ نانومتر تعیین گردید. غلظت MDAبر اساس منحنی استاندارد محاسبه شد(۱۸).

اندازه‌گیری سطوح پروتئین کربونیل (PrC) در بافت کبد

میزان پروتئین‌های اکسید شده بر اساس اندازه‌گیری گروه‌های کربونیل پروتئینی و با استفاده از معرف ۲،۴-دی‌نیتروفنیل‌هیدرازین (DNPH) با جذب نوری در طول موج ۳۶۵ نانومتر اندازه‌گیری شد و میزان PrC بر اساس ضریب جذب استاندارد محاسبه گردید.

اندازه‌گیری گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در بافت کبد به روش فلوریمتری

میزان ROS بافت کبدی با استفاده از معرف 2′,7′ dichlorohydroflurescein diacetate (DCFH-DA) و با استفاده از دستگاه فلوریمتر در طول موج تحریک ۴۸۰ نانومتر و طول موج نشر ۵۲۰ نانومتر اندازه‌گیری شد(۱۷).

اندازه گیری بیان ژن التهابی TNF-α

به‌منظور ارزیابی التهاب، میزان بیان ژن *TNF-α* در بافت کبد با استفاده از روش Real-Time PCR مورد بررسی قرار گرفت. بدین شکل که نمونه‌های بافت کبد در محلول محافظ RNA (DENA Zist Asia, Iran) Shield قرار داده شده و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. RNA تام با استفاده از کیت استخراج پارس توس ایران، استخراج شد و کیفیت و کمیت آن با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج‌های ۲۳۰، ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر ارزیابی گردید. سپس سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA (Pars Toos, Iran) و ترموسایکلر (Bio-Rad, USA) انجام شد. واکنش Real-Time PCR با استفاده از دستگاه Corbett Rotor- (Qiagen, Germany) Gene6000و پرایمرهای اختصاصی ژن *TNF-α* انجام گرفت. ژن *GAPDH* به عنوان ژن مرجع (housekeeping gene) جهت نرمال سازی داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت و تحلیل نهایی بیان ژن ها با روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ انجام شد (جدول شماره ۲)(۱۹).

جدول شماره ۲: پرایمر و شرایط حرارتی

ژن	توالی پرایمر	شرایط حرارتی
TNF-α	F: TCAGCCTCTTCTCATTCCTGCT R: GCCATTGAACTGATGAGAGGGA	95 °C, 5 min 40 cycles (95 °C, 20 s; 63 °C, 20 s; 72 °C, 20 s) 72 °, 5 min
GAPDH	F: 5´CCCCCAATGTATCCGTTGTG 3´ R: 5´TAGCCCAGGATGCCCTTTAGT3´	95 °C, 5 min 40 cycles (95 °C, 20 s; 62 °C, 20 s; 72 °C, 20 s) 72°, 5min

بررسی‌های هیستوپاتولوژیک بافت کبد

برای بررسی هیستوپاتولوژیک، پس از قربانی کردن حیوانات، بافت کبد در محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد. سپس نمونه‌ها تحت فرآیندهای آب‌گیری (dehydration) قرار گرفته و در بلوک‌های پارافینی قالب‌گیری شدند. در ادامه، برش‌های نازک بافتی با استفاده از میکروتوم با ضخامت ۵ میکرومتر تهیه گردید. مقاطع بافتی حاصل پس از آماده‌سازی، با روش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند. در نهایت، اسلایدهای تهیه شده توسط میکروسکوپ نوری بررسی شد.

روش‌های آنالیز آماری

تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۸ انجام شد. داده‌ها با حداقل سه تکرار و به صورت mean ± SD گزارش شدند. پس از بررسی نرمالیتی داده ها، مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی (multiple comparison test) Tukey- انجام شد. ترسیم نمودارها نیز با استفاده از همین نرم‌افزار صورت گرفت. سطح معناداری آماری P <۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

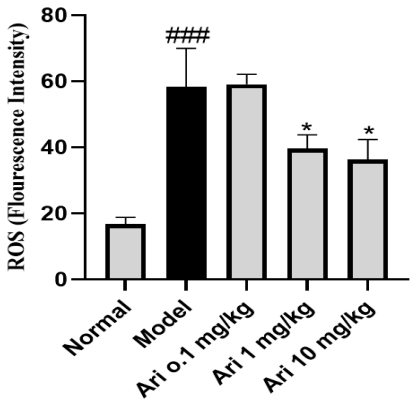
یافته ها

میزان سطوح گونه های فعال اکسیژن (ROS)

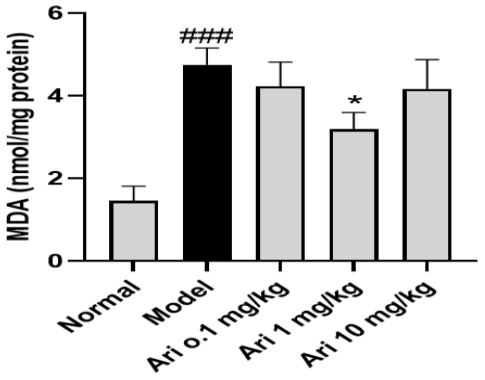
نتایج اندازه‌گیری سطوح ROS با استفاده از روش فلوریمتری نشان داد که سطح ROS در بافت کبد گروه دریافت کننده پاراکوات (گروه مدل) در مقایسه با گروه نرمال به‌طور معنی‌داری افزایش یافت((P <۰/۰۰۱). تجویز آریپیپرازول با دوز ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تغییر معنی‌داری در سطح ROS نسبت به گروه مدل ایجاد نکرد. در مقابل، درمان با آریپیپرازول در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار سطح ROS در مقایسه با گروه مدل شد (P <۰/۰۵). نتایج مربوط به تغییرات سطح ROS در تصویر شماره ۱، ارائه شده است.

میزان سطوح لیپید پراکسیداسیون (MDA)

نتایج مربوط به سطوح MDA نشان داد که القای هپاتوتوکسیسیتی توسط پاراکوات موجب افزایش معنی‌دار این شاخص در گروه مدل هپاتوتوکسیسیتی نسبت به گروه نرمال گردید (P <۰/۰۰۱) در گروه‌های دریافت کننده آریپیپرازول، تنها دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به کاهش معنی‌دار سطوح MDA در مقایسه با گروه مدل شد (P <۰/۰۵)، در حالی که در سایر دوزهای مورد استفاده تغییر معنی‌داری نسبت به گروه مدل مشاهده نشد. این نتایج در تصویر شماره ۲، ارائه شده است.



تصویر شماره ۱: اثر آریپیپرازول بر سطوح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در بافت کبد موش‌های سوری نر با هپاتوتوکسیسیتی القا شده با پاراکوات، ### P < 0.001 در مقایسه با گروه نرمال، *: P < 0.05 در مقایسه با گروه مدل، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شده‌اند.

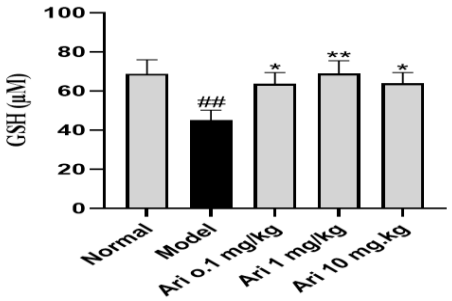


تصویر شماره ۲: اثر آریپیپرازول بر سطوح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در بافت کبد موش‌های سوری نر با هپاتوتوکسیسیتی القا شده با پاراکوات، ### P < 0.001 در مقایسه با گروه نرمال، *: P < 0.05 در مقایسه با گروه مدل، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شده‌اند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

میزان سطوح گلوتاتیون (GSH)

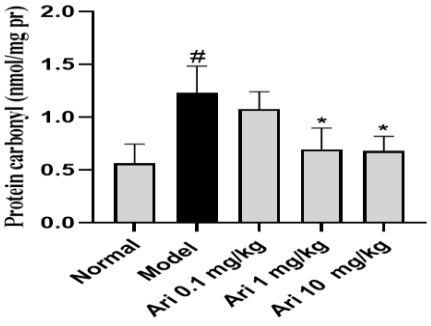
نتایج سطوح GSH در بافت کبد نشان داد که القای هپاتوتوکسیسیتی توسط پاراکوات موجب کاهش معنی‌دار این شاخص در گروه مدل نسبت به گروه نرمال گردید (P <۰/۰۱). در گروه‌های دریافت‌کننده آریپیپرازول، تجویز دوز ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش معنی‌دار سطوح گلوتاتیون در مقایسه با گروه مدل شد (P <۰/۰۵)، در حالی که بیش‌ترین اثر افزایشی و معنی‌دار در گروه دریافت کننده دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده گردید (P <۰/۰۱). این نتایج در تصویر شماره ۳، ارائه شده است.



تصویر شماره ۳: اثر آریپیپرازول بر سطوح گلوتاتیون (GSH) در بافت کبد موش‌های سوری نر با هپاتوتوکسیسیتی القا شده با پاراکوات، ## P < 0.01 در مقایسه با گروه نرمال، *: P < 0.05 در مقایسه با گروه مدل و **: P < 0.01 در مقایسه با گروه مدل، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شده‌اند.

میزان سطوح پروتئین کربونیل (PrC)

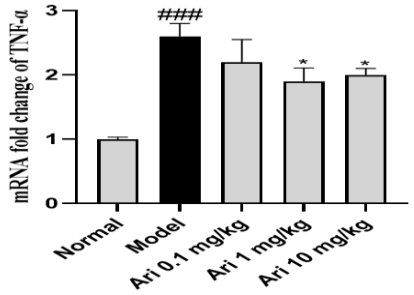
نتایج مربوط به سطوح PrC در بافت کبد نشان داد که القای هپاتوتوکسیسیتی توسط پاراکوات موجب افزایش معنی‌دار این شاخص در گروه مدل نسبت به گروه نرمال گردید (P <۰/۰۵). در گروه‌های دریافت کننده آریپیپرازول با دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش معنی‌دار سطوح پروتئین کربونیل در مقایسه با گروه مدل مشاهده شد (P <۰/۰۵). این نتایج در تصویر شماره ۴، ارائه شده است.



تصویر شماره ٤: اثر آریپیپرازول بر سطوح پروتئین کربونیل (PrC) در بافت کبد موش‌های سوری نر با هپاتوتوکسیسیتی القا شده با پاراکوات، # P < 0.05 در مقایسه با گروه نرمال، *: P < 0.05 در مقایسه با گروه مدل، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شده‌اند.

میزان سطوح بیان ژن (TNF-α)

نتایج مربوط به بیان ژن *TNF-α* نشان داد که القای هپاتوتوکسیسیتی توسط پاراکوات موجب افزایش معنی‌دار بیان این ژن در گروه مدل نسبت به گروه نرمال گردید (P <۰/۰۰۱). در گروه‌های دریافت کننده آریپیپرازول در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش معنی‌دار بیان *TNF-α* در مقایسه با گروه مدل مشاهده شد (P <۰/۰۵).

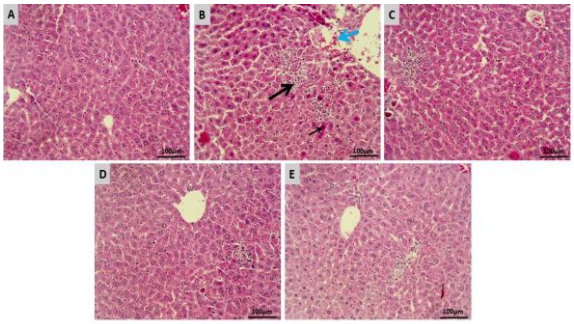


تصویر شماره ٥: اثر آریپیپرازول بر بیان ژن (*TNF-α*) در بافت کبد موش‌های سوری نر با هپاتوتوکسیسیتی القا شده با پاراکوات، ### P < 0.001 در مقایسه با گروه نرمال، *: P < 0.05 در مقایسه با گروه مدل، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شده‌اند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

یافته های هیستوپاتولوژی بافت کبد

یافته‌های حاصل از بررسی هیستوپاتولوژیک بافت کبد نشان داد که در گروه مدل هپاتوتوکسیسیتی القا شده توسط پاراکوات، تغییرات محسوس پاتولوژیک شامل دژنراسیون هپاتوسیت‌ها، ناهنجاری‌های ساختاری بافت، ارتشاح سلول‌های التهابی و اختلال در آرایش لوبولی کبد مشاهده شد. در مقابل، در گروه‌های دریافت کننده آریپیپرازول، بهبود تدریجی ساختار بافتی کبد نسبت به گروه مدل مشاهده گردید، به‌طوری‌که با افزایش دوز دارو، شدت آسیب‌های بافتی کاهش یافته و وضعیت طبیعی کبد تا حدی حفظ شد. این تغییرات در تصویر شماره ۶، نشان داده شده است.



تصویر شماره ٦: بررسی هیستوپاتولوژیک بافت کبد موش‌های سوری نر در گروه‌های مختلف آزمایشی با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) در بزرگنمایی ۲۰۰× همراه با اسکیل‌بار ۱۰۰ میکرومتر (3 در هر گروه). تغییرات هیستوپاتولوژیک مشاهده شده شامل دژنراسیون هپاتوسیت‌ها، تغییرات نکروتیک و ارتشاح سلول‌های التهابی در گروه مدل پاراکوات بوده که در گروه‌های دریافت کننده آریپیپرازول با شدت کم‌تری مشاهده شد. (A: گروه نرمال، B: گروه مدل، C: گروه درمان آریپیپرازول با دوز ۰,۱ میلی گرم بر کیلوگرم، D: گروه درمان آریپیپرازول با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم، E: گروه درمان آریپیپرازول با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مواجهه با پاراکوات موجب القای آسیب کبدی قابل توجهی شد که با افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو، فعال شدن پاسخ‌های التهابی و تغییرات هیستوپاتولوژیک همراه بود. افزایش معنی‌دار سطوح ROS، MDA و PrC در کنار کاهش GSH نشان دهنده اختلال در تعادل اکسیدان–آنتی‌اکسیدان و ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو در بافت کبد است. این یافته‌ها با مطالعات پیشین که پاراکوات را به‌عنوان یک ترکیب مولد استرس اکسیداتیو معرفی کرده‌اند، همخوانی دارد. پاراکوات از طریق چرخه ردوکس و تولید مداوم گونه‌های فعال اکسیژن، موجب آسیب اکسیداتیو به لیپیدها، پروتئین‌ها و سایر اجزای سلولی شده و همزمان با کاهش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی، آسیب بافتی را در اندام‌های هدف از جمله کبد و ریه تشدید می‌کند(۹، ۲۲ – ۲۰).

علاوه بر اختلالات اکسیداتیو، نتایج مطالعه حاضر افزایش بیان ژن *TNF-α* در گروه دریافت کننده پاراکوات را نشان داد که بیانگر فعال شدن پاسخ‌های التهابی در پی آسیب اکسیداتیو است. شواهد موجود نشان می‌دهد که ROSناشی از پاراکوات می‌تواند از طریق فعال سازی مسیرهای التهابی مانند NF-κB، تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله TNF-α را افزایش دهد. TNF-α نیز با تقویت تولید ROS، افزایش جذب سلول‌های التهابی و تشدید پاسخ‌های التهابی، در پیشرفت آسیب هپاتوسیتی نقش دارد(۲۴ – ۲۲). در مطالعه حاضر، کاهش بیان *TNF-α* پس از تجویز آریپیپرازول نشان دهنده کاهش نسبی پاسخ التهابی القا شده توسط پاراکوات و احتمال مشارکت این مسیر در اثرات محافظتی دارو است. در همین راستا، Nouri و همکاران گزارش کردند که مواجهه با پاراکوات موجب افزایش سیتوکاین‌های التهابی و نفوذ سلول‌های التهابی در بافت می‌شود، در حالی‌که کاهش التهاب با بهبود شاخص‌های اکسیداتیو و بافتی همراه است(۲۴). همچنین Elkholyو همکاران نشان دادند که مهار مسیرهای مرتبط با TNF-αو NF-κB می‌تواند آسیب کبدی ناشی از پاراکوات را کاهش دهد(۲۳). مطالعات اخیر بر اهمیت بازکاربرد داروها (Drug repurposing) در توسعه راهکارهای درمانی جدید برای آسیب‌های ناشی از ترکیبات سمی تأکید کرده‌اند. در این زمینه، Kavianinia

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

و همکاران (۲۰۲۵) نشان دادند که دی‌متیل فومارات به‌عنوان یک ترکیب بازکاربردی، از طریق تقویت سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش پاسخ‌های التهابی و تعدیل مسیرهای مرتبط با مرگ سلولی، توانست هپاتوتوکسیسیتی القا شده توسط پاراکوات را کاهش دهد(۸). در راستای این یافته‌ها، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آریپیپرازول نیز با تعدیل شاخص‌های استرس اکسیداتیو و کاهش بیان *TNF-α*، می‌تواند اثرات محافظتی در برابر آسیب کبدی ناشی از پاراکوات ایجاد کند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آریپیپرازول، به‌ویژه در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، قادر به تعدیل تغییرات اکسیداتیو القا شده توسط پاراکوات بود. کاهش سطوح ROS، MDA و PrC همراه با افزایش GSHنشان دهنده بهبود نسبی وضعیت اکسیداتیو بافت کبد پس از درمان با آریپیپرازول است. این یافته‌ها با مطالعات پیشین درباره اثرات محافظتی آریپیپرازول در شرایط استرس اکسیداتیو مطابقت دارد. Kramar و همکاران نشان دادند که آریپیپرازول در سلول‌های کبدی Fao تحت استرس اکسیداتیو القا شده توسط H_2O_2، با افزایش فعالیت سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی و بهبود پاسخ سلولی به شرایط اکسیداتیو، بقای سلولی را افزایش می‌دهد(۱۴). علاوه بر استرس اکسیداتیو و التهاب، شواهد اخیر نشان می‌دهد که آپوپتوز نیز در پاتوفیزیولوژی هپاتوتوکسیسیتی ناشی از پاراکوات نقش دارد. Lee و همکاران گزارش کردند که مواجهه سلول‌های کبدی H4IIE با پاراکوات موجب القای سمیت سلولی و آپوپتوز وابسته به میتوکندری از طریق کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، آزادسازی سیتوکروم c و تغییر نسبت Bcl-2/Bax می‌شود. همچنین، فعال شدن مسیرهای JNK و 1/2 ERKدر پاسخ به افزایش ROS در ایجاد آسیب سلولی ناشی از پاراکوات نقش دارد، در حالی که مهار این مسیرها می‌تواند آسیب میتوکندریایی و آپوپتوز را کاهش دهد(۲۵). اگر چه نشانگرهای آپوپتوز در مطالعه حاضر بررسی نشدند، این یافته‌ها اهمیت احتمالی مسیرهای مرگ سلولی وابسته به استرس اکسیداتیو را در سمیت کبدی ناشی از پاراکوات مطرح می‌کنند.

کاهش معنی‌دار بیان *TNF-α* پس از درمان با آریپیپرازول نیز نشان دهنده اثر احتمالی ضد التهابی این دارو در مدل حاضر است. این یافته با مطالعات انجام شده در سایر مدل‌های آسیب وابسته به التهاب و استرس اکسیداتیو همخوانی دارد. Mani و Alshammeri گزارش کردند که آریپیپرازول در مدل التهاب عصبی القا شده توسط لیپوپلی‌ساکارید، با کاهش فعال شدن مسیر NF-κB ، افزایش GSH و کاهش MDA اثرات محافظتی ایجاد می‌کند(۱۲). همچنین، Gholampour و همکاران نشان دادند که آریپیپرازول در مدل آسیب ایسکمی/رپرفیوژن کلیه موجب کاهش TNF-α، IL-1β و MDA و بهبود آسیب بافتی می‌شود(۲۶). با توجه به ارتباط دو طرفه میان استرس اکسیداتیو و التهاب، کاهش هم‌زمان شاخص‌های اکسیداتیو و TNF-α در مطالعه حاضر می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در اثرات هپاتوپروتکتیو آریپیپرازول باشد؛ با این حال، بررسی مستقیم مسیرهای مولکولی التهابی برای تعیین دقیق مکانیسم اثر ضروری است.

یکی از یافته‌های قابل توجه مطالعه حاضر، مشاهده الگوی غیرخطی دوز–پاسخ در برخی شاخص‌های اکسیداتیو بود. به‌طور مشخص، کاهش معنی‌دار MDA تنها در دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد، در حالی‌که این اثر در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از نظر آماری معنی‌دار نبود. این الگو نشان می‌دهد که افزایش دوز دارو الزاماً به افزایش اثر محافظتی منجر نمی‌شود؛ پدیده‌ای که در مطالعات فارماکولوژیک و سم‌شناسی برای برخی ترکیبات گزارش شده است(۱۴، ۲۷، ۲۸). اگر چه مکانیسم دقیق این پاسخ مشخص نیست، تفاوت حساسیت نشانگرهای زیستی، تنظیم بازخوردی مسیرهای سلولی و ویژگی‌های فارماکودینامیک آریپیپرازول ممکن است در ایجاد این الگو نقش داشته باشند. همچنین، حجم نمونه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

محدود در هر گروه می‌تواند توان آماری برای شناسایی اختلافات کوچک‌تر را کاهش داده باشد.

یافته‌های هیستوپاتولوژیک نیز نتایج بیوشیمیایی را تأیید کردند. در گروه دریافت کننده پاراکوات، اختلال در ساختار طبیعی کبد، دژنراسیون سلولی و ارتشاح سلول‌های التهابی مشاهده شد، در حالی‌که تجویز آریپیپرازول شدت این تغییرات را کاهش داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بهبود وضعیت اکسیداتیو و کاهش پاسخ التهابی با کاهش آسیب ساختاری کبد همراه بوده است. مشابه این نتایج، مطالعات پیشین در مدل‌های سمیت ناشی از پاراکوات نشان داده‌اند که ترکیبات دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی معمولاً موجب بهبود تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد می‌شوند(۲۰، ۲۲، ۲۳).

مطالعه حاضر دارای چند محدودیت بود. شاخص‌های عملکردی کبد ALT، AST، ALP، سایر میانجی‌های التهابی، و همچنین نشانگرهای آپوپتوز ارزیابی نشدند؛ بنابراین، تبیین دقیق‌تر مکانیسم‌های محافظتی آریپیپرازول نیازمند مطالعات تکمیلی است. همچنین، نبود گروه دریافت کننده آریپیپرازول به‌تنهایی از محدودیت‌های طراحی مطالعه بود، زیرا اثرات پایه این دارو در شرایط فیزیولوژیک بررسی نشد. با این حال، با توجه به کاربرد گسترده بالینی آریپیپرازول و محدودیت منابع مالی و آزمایشگاهی، تمرکز این مطالعه بر ارزیابی اثرات محافظتی دارو در مدل هپاتوتوکسیسیتی القاشده توسط پاراکوات قرار گرفت.

در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که آریپیپرازول می‌تواند آسیب کبدی القا شده توسط پاراکوات را از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو، کاهش پاسخ التهابی و بهبود تغییرات بافتی کاهش دهد. مطالعات آینده با بررسی مسیرهای مولکولی مرتبط با Nrf2 ، NF-κB، MAPK و آپوپتوز، همراه با ارزیابی شاخص‌های عملکرد کبد و طراحی‌های دوزی گسترده‌تر، می‌توانند درک دقیق‌تری از ظرفیت درمانی این دارو در هپاتوتوکسیسیتی ناشی از پاراکوات فراهم کنند.

نتایج این مطالعه نشان داد که پاراکوات با القای استرس اکسیداتیو، التهاب و تغییرات هیستوپاتولوژیک موجب هپاتوتوکسیسیتی قابل توجه در موش‌های سوری نر می‌شود. درمان با آریپیپرازول، به‌ویژه در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، توانست شاخص‌های استرس اکسیداتیو و التهاب را بهبود بخشیده و شدت آسیب بافتی کبد را کاهش دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که آریپیپرازول دارای اثرات محافظتی احتمالی در برابر هپاتوتوکسیسیتی القا شده توسط پاراکوات است که احتمالاً از طریق تعدیل فرآیندهای اکسیداتیو و التهابی اعمال می‌شود. با این حال، برای تعیین مکانیسم‌های مولکولی دقیق و ارزیابی اثربخشی آن در مطالعات پیش بالینی و بالینی، تحقیقات بیش‌تری مورد نیاز است.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل یک کار تیمی در کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بود و بدین وسیله از کلیه اساتید و همیاران دیگر این دانشگاه تقدیر و تشکر می‌شود. نویسندگان اذعان می‌کنند که از ابزارهای مبتنی بر هوش مصنوعی به منظور کمک در ویرایش چکیده انگلیسی، همچنین بهبود کیفیت نگارش، اصلاح گرامر و ارتقای روانی متن استفاده شده است. تمامی محتوای علمی، طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها و تحلیل نتایج نهایی مقاله توسط نویسندگان انجام شده است. همچنین نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

References

1- Gu X, Manautou JE. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. Expert Rev Mol Med 2012; 14: e4. PMID: 22353416
2.Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

induced liver injury: a comprehensive review. Ther Adv Gastroenterol 2023; 16: 17562848231163410. PMID: 37006790

2- Semeniuk M, Cere LI, Ciriaci N, Bucci-Munoz M, Quiroga AD, Luquita MG, et al. Protective effect of genistein pre-treatment on paraquat hepatotoxicity in rats. Toxicol Appl Pharmacol 2021; 426: 115636. PMID: 34217754

3- Zhang ZD, Huang MZ, Yang YJ, Liu XW, Qin Z, Li SH, et al. Aspirin eugenol ester attenuates paraquat-induced hepatotoxicity by inhibiting oxidative stress. Front Physiol 2020; 11: 582801. PMID: 33192591

4- Ahmad I, Shukla S, Kumar A, Singh BK, Kumar V, Chauhan AK, et al. Biochemical and molecular mechanisms of N-acetyl cysteine and silymarin-mediated protection against maneb- and paraquat-induced hepatotoxicity in rats. Chem Biol Interact 2013; 201(1): 9-18. PMID: 23123309

5- Utyasheva L, Amarasinghe P, Eddleston M. Paraquat at 63–the story of a controversial herbicide and its regulations: it is time to put people and public health first when regulating paraquat. BMC Public Health 2025; 25(1): 3089. PMID: 41404020

6- El-Boghdady NA, Abdeltawab NF, Nooh MM. Resveratrol and montelukast alleviate paraquat-induced hepatic injury in mice: modulation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. Oxid Med Cell Longev 2017; 2017: 9396425. PMID: 29230245

7- Kavianinia M, Kalantar H, Salehcheh M, Khorsandi L, Shariati S, Mohtadi S, et al. Dimethyl fumarate effects on paraquat-induced hepatotoxicity in mice via anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. Sci Rep 2025; 15(1): 3897. PMID: 39900921

8- Onur B, Cavusoglu K, Yalcin E, Acar A. Paraquat toxicity in different cell types of Swiss albino mice. Sci Rep 2022; 12(1): 4818. PMID: 35318364

9- Ahmed A, Prasad A, Bhattacharjee A. Management of paraquat poisoning–the way forward. Indian J Crit Care Med 2024; 28(8): 722-723. PMID: 39130299

10- Blagov AV, Summerhill VI, Sukhorukov VN, Zhigmitova EB, Postnov AY, Orekhov AN. Potential use of antioxidants for the treatment of chronic inflammatory diseases. Front Pharmacol 2024; 15: 1378335. PMID: 38738186

11- Mani V, Alshammeri BS. Aripiprazole attenuates cognitive impairments induced by lipopolysaccharide in rats through the regulation of neuronal inflammation, oxidative stress, and apoptosis. Medicina (Kaunas) 2023; 60(1): 22. PMID: 38276018

12- Kramar B, Pirc Marolt T, Monsalve M, Šuput D, Milisav I. Antipsychotic drug aripiprazole protects liver cells from oxidative stress. Int J Mol Sci 2022; 23(15): 8295. PMID: 35955449

13- Kramar B, Pirc Marolt T, Yilmaz Goler AM, Šuput D, Milisav I, Monsalve M. Aripiprazole, but not olanzapine, alters the response to oxidative stress in Fao cells by reducing the activation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and promoting cell survival. Int J Mol Sci 2024; 25(20): 11152. PMID: 39456941

14- Biojone C, Casarotto PC, Resstel LB, Zangrossi H Jr, Guimarães FS, Moreira FA. Anti-aversive effects of the atypical antipsychotic, aripiprazole, in animal models of anxiety. J Psychopharmacol 2011; 25(6): 801-807. PMID: 21148268

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

15- Mohammadgholi-Beiki A, Aghamiri H, Rashidian R, Jafari-Sabet M, Motevalian M, Rahimi-Moghaddam P, et al. Investigation of the protective effects of aripiprazole on methylphenidate-induced neurotoxicity in rats. Mol Neurobiol 2025; 62(9): 11581-11595. PMID: 41026962

16- Motamed Nia V, Rezaei N, Shokati Sayyad M, Seyedabadi M, Talebpour Amiri F, Shaki F. The protective effects of citrulline on testicular injury induced by torsion and detorsion in adult male rats: an experimental study. J Reprod Infertil 2024; 25(3): 201-210. PMID: 41270672

17- Shokati Sayyad M, Khanjani MH, Amirbeik M, Seyedabadi M, Talebpour Amiri F, Motamednia V, et al. The protective effect of benfotiamine on gastric ulcers in male rats: an experimental study. J Mol Histol 2024; 55(5): 863-874. PMID: 38907612

18- Ziari HA, Shaki F, Seyedabadi M, Safarzade A, Amiri FT, Talebi-Garakani E, et al. Protective effects of benfotiamine supplementation and aerobic training against noise-induced cardiovascular damage: a focus on oxidative stress and inflammatory pathways. Biochem Biophys Res Commun 2025; 777: 152235. PMID: 40500105

19- Liu Z, Wang X, Li L, Wei G, Zhao M. Hydrogen sulfide protects against paraquat-induced acute liver injury in rats by regulating oxidative stress, mitochondrial function, and inflammation. Oxid Med Cell Longev 2020; 2020: 6325378. PMID: 32509149

20- Fukushima T, Tanaka K, Lim H, Moriyama M. Mechanism of cytotoxicity of paraquat. Environ Health Prev Med 2002; 7(3): 89-94. PMID: 21432281

21- Amirshahrokhi K, Bohlooli S. Effect of methylsulfonylmethane on paraquat-induced acute lung and liver injury in mice. Inflammation 2013; 36(5): 1111-1121. PMID: 23604516

22- Elkholy AR, El-Sheakh AR, Suddek GM. Nilotinib alleviates paraquat-induced hepatic and pulmonary injury in rats via the Nrf2/Nf-kB axis. Int Immunopharmacol 2023; 124(Pt A): 110886. PMID: 37690230

23- Nouri A, Ghorbani M, Shahriary A. Mitigation of renal toxicity induced by paraquat using ferulic acid: role of inflammatory pathways. Avicenna J Phytomed 2025; 15(6): 1714-1725.

24- Lee KI, Fang KM, Kuo CY, Huang CF, Liu SH, Liu JM, et al. Roles of oxidative stress/JNK/ERK signals in paraquat-triggered hepatic apoptosis. Curr Res Toxicol 2024; 6: 100155. PMID: 41400185

25- Gholampour H, Moezi L, Shafaroodi H. Aripiprazole prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats, probably through nitric oxide involvement. Eur J Pharmacol 2017; 813: 17-23. PMID: 28823607

26- Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 2635-2647. PMID: 26491334

27- Nagamine T. Pharmacological insights into optimal dosing in burning mouth syndrome: a narrative review of the non-linear actions of amitriptyline and aripiprazole. J Clin Med 2025; 14(20): 7920. PMID: 41682319

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]