

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

Mohammad Shokati Sayyad<sup>1,2</sup>

Maryam Alishahi<sup>3</sup>

Mohsen Kheiri<sup>3</sup>

Mobina Esmaeili Kenari<sup>2</sup>

Vida Motamed Nia<sup>4</sup>

Fereshteh Talebpour Amiri<sup>5</sup>

Mohammad Karami<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Assistant professor, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

<sup>2</sup> Student Research Committee, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

<sup>3</sup> Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> PhD Candidate, Department of Toxicology and Pharmacology, school of pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>6</sup> 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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)

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

محمد شوکتی صیاد<sup>۱،۲</sup>

مریم عالیشاهی<sup>۳</sup>

محسن خیری<sup>۳</sup>

میینا اسماعیلی کناری<sup>۲</sup>

ویدا معتمدنیا<sup>۴</sup>

فرشته طالب پور امیری<sup>۵</sup>

محمد کرمی<sup>۶</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** هپاتوتوکسیسیته یکی از مهم ترین عوارض ناشی از مواجهه با ترکیبات شیمیایی است که استرس اکسیداتیو و التهاب نقش اساسی در پاتوژنز آن دارند. پاراکوات، به عنوان یک علف کش بسیار سمی، از طریق این مکانیسم ها موجب آسیب کبدی می شود و تاکنون درمان اختصاصی مؤثری برای آسیب کبدی ناشی از آن معرفی نشده است. با توجه به خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آریپیرازول، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات این دارو بر هپاتوتوکسیسیته القا شده توسط پاراکوات در موش های سوری، انجام پذیرفت.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش سوری نر BALB/c به طور تصادفی در پنج گروه هفت تایی شامل گروه نرمال، گروه مدل هپاتوتوکسیسیته (پاراکوات، ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و سه گروه درمانی دریافت کننده پاراکوات به همراه آریپیرازول با دوزهای ۱، ۱۰ و ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. آریپیرازول به مدت پنج روز متوالی به صورت داخل صفاقی تجویز شد. در روز ششم، نمونه های بافت کبد برای اندازه گیری گونه های فعال اکسیژن (ROS)، گلو تاتیون (GSH)، مالون دی آلدئید (MDA) و پروتئین کربونیل (PrC)، ارزیابی بیان ژن  $TNF-\alpha$  با روش Real-Time PCR (Real-time polymerase chain reaction) و بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک با رنگ آمیزی هماتو کیس لین-ئوزین (H&E) جمع آوری شدند.

**یافته ها:** تجویز پاراکوات موجب افزایش معنی دار ROS، PrC و بیان ژن  $TNF-\alpha$  و کاهش معنی دار سطح GSH کبد در مقایسه با گروه نرمال شد. درمان با آریپیرازول در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم سبب کاهش معنی دار ROS، PrC و  $TNF-\alpha$  و افزایش معنی دار GSH نسبت به گروه مدل گردید ( $P < 0.05$ ). همچنین کاهش معنی دار MDA تنها در دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. بررسی های هیستوپاتولوژیک نیز بهبود نسبی آسیب های کبدی را در گروه های دریافت کننده آریپیرازول نشان داد.

**استنتاج:** آریپیرازول می تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و پاسخ های التهابی، اثرات محافظتی احتمالی در برابر آسیب کبدی ناشی از پاراکوات اعمال کند، هر چند انجام مطالعات بیش تر برای تبیین دقیق مکانیسم های آن ضروری است.

**واژه های کلیدی:** آریپیرازول، پاراکوات، هپاتوتوکسیسیته، استرس اکسیداتیو، بازکاربری دارو، موش سوری

E-mail: toxkarami@gmail.com

**مؤلف مسئول:** محمد کرمی- ساری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

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

## مقدمه

هپاتوتوکسیسیته 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 زنبیوتیک 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 هپاتوتوکسیسیته 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  $TNF-\alpha$ ، و القای iNOS موجب تشدید پاسخ‌های التهابی و آسیب هپاتوسیته شود. بنابراین،  $TNF-\alpha$  به‌عنوان یکی از میانجی‌های کلیدی التهاب، می‌تواند در پیشرفت هپاتوتوکسیسیته 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 غیرانتخابی 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 هپاتوتوکسیسیته 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 آنتی‌دوت 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 ضدالتهابی هستند، می‌توانند گزینه‌های مناسبی برای کاهش آسیب ناشی از عوامل سمی باشند (۱۱، ۱۲). شواهد اخیر نشان داده‌اند که آریپپرازول، 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 آریپپرازول 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 هپاتوتوکسیسیته 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 آریپپرازول در این مدل طراحی شد.

## مواد و روش ها

مواد شیمیایی و معرف ها

پاراکوات (Paraquat dichloride, SL ۲۰) از شرکت مهر پارسیان اکسیر، ایران و آریپیرازول (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 قفس های مخصوص شامل دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد، 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، نمونه گیری و سایر اقدامات مرتبط، مطابق با دستورالعمل ها و ضوابط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد. پروتکل مطالعه پیش از آغاز آزمایش ها 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 گروه بندی حیوانات

پس از پایان دوره سازگاری، ۳۵ موش سوری نر به صورت تصادفی به پنج گروه آزمایشی (۷ سر موش در هر گروه) تقسیم شدند. یک دوز پاراکوات (mg/kg)

۳۰) به صورت داخل صفاقی بر اساس مطالعات پیشین به منظور القای هپاتوتوکسیسیته انتخاب شد. همچنین، دوزهای آریپیرازول ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم ( بر اساس مطالعات منتشر شده پیشین و با هدف ارزیابی اثرات این دارو تعیین شدند (۸، ۱۵، ۱۶). درمان با آریپیرازول به مدت پنج روز متوالی پس از القای هپاتوتوکسیسیته ادامه یافت و در روز ششم، نمونه گیری ها انجام شد. جزئیات گروه های 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 آریپیرازول)                      |
| Model (Hepatotoxicity) | دریافت فقط پاراکوات (۳۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی به منظور القای هپاتوتوکسیسیته          |
| Ari 0.1 mg/kg          | دریافت آریپیرازول (۰/۱ mg/kg) به مدت ۵ روز به صورت داخل صفاقی پس از القای هپاتوتوکسیسیته |
| Ari 1 mg/kg            | دریافت آریپیرازول (۱ mg/kg) به مدت ۵ روز به صورت داخل صفاقی پس از القای هپاتوتوکسیسیته   |
| Ari 10 mg/kg           | دریافت آریپیرازول (۱۰ mg/kg) به مدت ۵ روز به صورت داخل صفاقی پس از القای هپاتوتوکسیسیته  |

### جمع آوری نمونه ها 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 نمونه های 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 آزمون های بیوشیمیایی و ارزیابی شاخص های استرس اکسیداتیو جمع آوری شد.

### اندازه گیری پروتئین کل

غلظت پروتئین کل در هموژن بافت کبد با استفاده از روش برادفورد و بر اساس اتصال رنگ کوماسی بریلینت بلو (Coomassie Brilliant Blue) به پروتئین ها اندازه گیری شد. جذب نوری نمونه ها در طول موج ۵۹۵ نانومتر قرائت و مقادیر پروتئین بر اساس منحنی استاندارد آلومین محاسبه گردید.

اندازه گیری سطوح گلو تاتیون (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-  
دی تیویس-۲-نیتروبنزوتیک 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).

اندازه گیری سطوح مالون دی آلدنید (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 اندازه گیری کمپلکس حاصل از  
واکنش MDA با تیوباریتوریک اسید (TBA) در روش  
TBARS و در طول موج ۵۳۲ نانومتر تعیین گردید. غلظت  
MDA بر اساس منحنی استاندارد محاسبه شد (۱۸).

اندازه گیری سطوح پروتئین کربونیل (PrC) در بافت کبد  
میزان پروتئین های اکسید شده بر اساس اندازه گیری  
گروه های کربونیل پروتئینی و با استفاده از معرف ۲،۴-  
دی نیترو فیل هیدرازین (DNPH) با جذب نوری در طول  
موج ۳۶۵ نانومتر اندازه گیری شد و میزان PrC بر اساس  
ضریب جذب استاندارد محاسبه گردید.

اندازه گیری گونه های فعال اکسیژن (ROS) در بافت  
کبد به روش فلوریمتری

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

اندازه گیری بیان ژن التهابی *TNF-α*  
به منظور ارزیابی التهاب، میزان بیان ژن *TNF-α* در  
بافت کبد با استفاده از روش Real-Time PCR مورد

بررسی قرار گرفت. بدین شکل که نمونه های بافت کبد  
در محلول محافظ (RNA (DENA Zist Asia, Iran)  
Shield قرار داده شده و تا زمان انجام آزمایش در دمای  
۸۰- درجه سانتی گراد 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 موج های ۲۳۰، ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر ارزیابی  
گردید. سپس سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز  
(Pars Toos, Iran) cDNA و ترموسایکلر (Bio-Rad,  
USA) انجام شد. واکنش Real-Time PCR با استفاده  
از دستگاه Corbett Rotor- (Qiagen, Germany)  
Gene6000 و پرایمرهای اختصاصی ژن *TNF-α* انجام  
گرفت. ژن *GAPDH* به عنوان ژن مرجع  
(housekeeping gene) جهت نرمال سازی داده ها  
مورد استفاده قرار گرفت و تحلیل نهایی بیان ژن ها با  
روش  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  انجام شد (جدول شماره ۲) (۱۹).

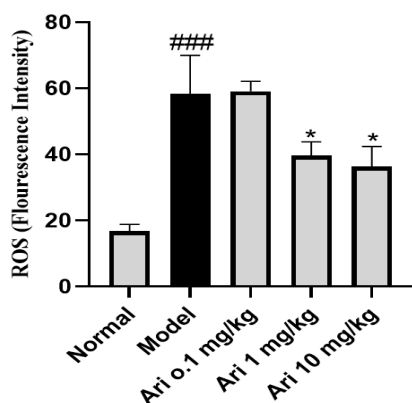
جدول شماره ۲: پرایمر و شرایط حرارتی

| ژن           | توالی پرایمر                                                | شرایط حرارتی                                                                           |
|--------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>TNF-α</i> |                                                             | 95 °C, 5 min<br>40 cycles (95 °C,<br>20 s; 63 °C, 20 s;<br>72 °C, 20 s)<br>72 °, 5 min |
|              | F: TCAGCCTCTTCTCATTCTGCT<br>R: GCCATTGAACTGATGAGAGGGA       |                                                                                        |
| <i>GAPDH</i> |                                                             | 95 °C, 5 min<br>40 cycles (95 °C,<br>20 s; 62 °C, 20 s;<br>72 °C, 20 s)<br>72°, 5min   |
|              | F: 5'CCCCAATGTATCCGTTGTG 3'<br>R: 5'TAGCCCAGGATGCCCTTTAGT3' |                                                                                        |

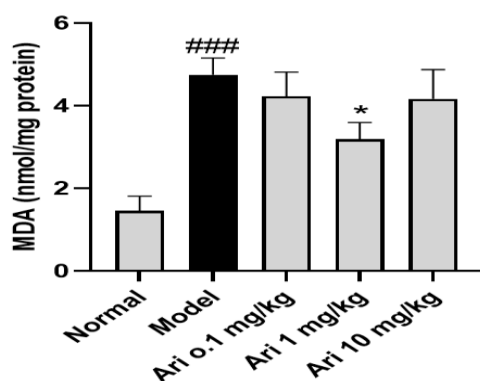
#### بررسی های هیستوپاتولوژیک بافت کبد

برای بررسی هیستوپاتولوژیک، پس از قربانی  
کردن حیوانات، بافت کبد در محلول فرمالین ۱۰ درصد  
فیکس شد. سپس نمونه ها تحت فرآیندهای آب گیری  
(dehydration) قرار گرفته و در بلوک های پارافینی  
قالب گیری شدند. در ادامه، برش های نازک بافتی با  
استفاده از میکروتوم با ضخامت ۵ میکرومتر تهیه  
گردید. مقاطع بافتی حاصل پس از آماده سازی، با روش

کاهش معنی دار سطوح MDA در مقایسه با گروه مدل شد ( $P < 0.05$ )، در حالی که در سایر دوزهای مورد استفاده تغییر معنی داری نسبت به گروه مدل مشاهده نشد. این نتایج در تصویر شماره ۲، ارائه شده است.



**تصویر شماره ۱:** اثر آریپیرازول بر سطوح گونه های فعال اکسیژن (ROS) در بافت کبد موش های سوری نر با هپاتوتوکسیسیته 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 یک طرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) انجام شد. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SD) ارائه شده اند.



**تصویر شماره ۲:** اثر آریپیرازول بر سطوح مالون دی آلدئید (MDA) در بافت کبد موش های سوری نر با هپاتوتوکسیسیته 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 یک طرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) انجام شد. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SD) ارائه شده اند.

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

#### روش های آنالیز آماری

تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۸ انجام شد. داده ها با حداقل سه تکرار و به صورت  $\text{mean} \pm \text{SD}$  گزارش شدند. پس از بررسی نرمالیتی داده ها، مقایسه بین گروه ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی (multiple comparison test) -Tukey انجام شد. ترسیم نمودارها نیز با استفاده از همین نرم افزار صورت گرفت. سطح معناداری آماری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

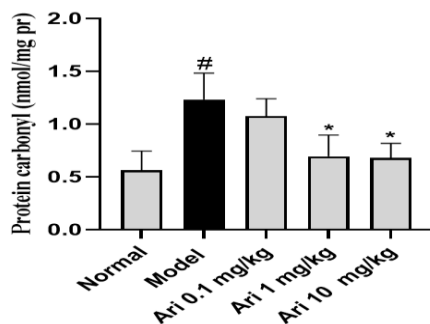
#### یافته ها

##### میزان سطوح گونه های فعال اکسیژن (ROS)

نتایج اندازه گیری 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 به طور معنی داری افزایش یافت ( $P < 0.001$ ). تجویز آریپیرازول با دوز ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم تغییر معنی داری در سطح ROS نسبت به گروه مدل ایجاد نکرد. در مقابل، درمان با آریپیرازول در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی دار سطح ROS در مقایسه با گروه مدل شد ( $P < 0.05$ ). نتایج مربوط به تغییرات سطح ROS در تصویر شماره ۱، ارائه شده است.

##### میزان سطوح لیپید پراکسید/سیون (MDA)

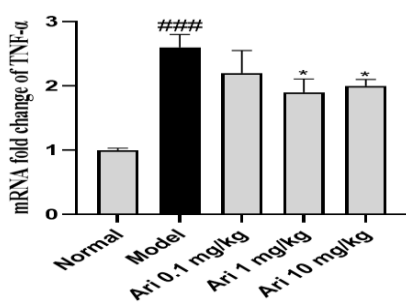
نتایج مربوط به سطوح MDA نشان داد که القای هپاتوتوکسیسیته توسط پاراکوات موجب افزایش معنی دار این شاخص در گروه مدل هپاتوتوکسیسیته نسبت به گروه نرمال گردید ( $P < 0.001$ ) در گروه های دریافت کننده آریپیرازول، تنها دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم منجر به



تصویر شماره ۴: اثر آریپیرازول بر سطوح پروتئین کربونیل (PrC) در بافت کبد موش‌های سوری نر با هیپاتوتوکسیسیته 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  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SD) ارائه شده‌اند.

#### میزان سطوح بیان ژن ( $TNF-\alpha$ )

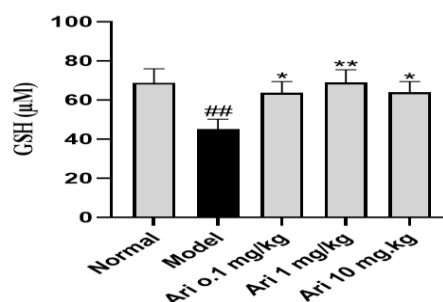
نتایج مربوط به بیان ژن  $TNF-\alpha$  نشان داد که القای هیپاتوتوکسیسیته توسط پاراکوات موجب افزایش معنی‌دار بیان این ژن در گروه مدل نسبت به گروه نرمال گردید ( $P < 0.001$ ). در گروه‌های دریافت‌کننده آریپیرازول در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش معنی‌دار بیان  $TNF-\alpha$  در مقایسه با گروه مدل مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). این نتایج در تصویر شماره ۵، ارائه شده است.



تصویر شماره ۵: اثر آریپیرازول بر بیان ژن ( $TNF-\alpha$ ) در بافت کبد موش‌های سوری نر با هیپاتوتوکسیسیته 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  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SD) ارائه شده‌اند.

#### میزان سطوح گلو تاتیون ( $GSH$ )

نتایج سطوح  $GSH$  در بافت کبد نشان داد که القای هیپاتوتوکسیسیته توسط پاراکوات موجب کاهش معنی‌دار این شاخص در گروه مدل نسبت به گروه نرمال گردید ( $P < 0.01$ ). در گروه‌های دریافت‌کننده آریپیرازول، تجویز دوز ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش معنی‌دار سطوح گلو تاتیون در مقایسه با گروه مدل شد ( $P < 0.05$ ), در حالی که بیش‌ترین اثر افزایشی و معنی‌دار در گروه دریافت‌کننده دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده گردید ( $P < 0.01$ ). این نتایج در تصویر شماره ۳، ارائه شده است.



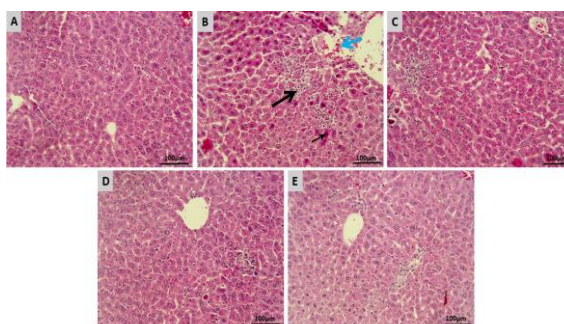
تصویر شماره ۳: اثر آریپیرازول بر سطوح گلو تاتیون ( $GSH$ ) در بافت کبد موش‌های سوری نر با هیپاتوتوکسیسیته القا شده با پاراکوات،  $### P < 0.01$  در مقایسه با گروه نرمال،  $* P < 0.05$  در مقایسه با گروه مدل و  $** P < 0.01$  در مقایسه با گروه مدل، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس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

#### میزان سطوح پروتئین کربونیل ( $PrC$ )

نتایج مربوط به سطوح  $PrC$  در بافت کبد نشان داد که القای هیپاتوتوکسیسیته توسط پاراکوات موجب افزایش معنی‌دار این شاخص در گروه مدل نسبت به گروه نرمال گردید ( $P < 0.05$ ). در گروه‌های دریافت‌کننده آریپیرازول با دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش معنی‌دار سطوح پروتئین کربونیل در مقایسه با گروه مدل مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). این نتایج در تصویر شماره ۴، ارائه شده است.

### یافته های هیستوپاتولوژی بافت کبد

یافته های حاصل از بررسی هیستوپاتولوژیک بافت کبد نشان داد که در گروه مدل هپاتوتوکسیسیته القا شده توسط پاراکوات، تغییرات محسوس پاتولوژیک شامل دژنراسیون هپاتوسیت ها، ناهنجاری های ساختاری بافت، ارتشاح سلول های التهابی و اختلال در آرایش لوبولی کبد مشاهده شد. در مقابل، در گروه های دریافت کننده آریپیرازول، بهبود تدریجی ساختار بافتی کبد نسبت به گروه مدل مشاهده گردید، به طوری که با افزایش دوز دارو، شدت آسیب های بافتی کاهش یافته و وضعیت طبیعی کبد تا حدی حفظ شد. این تغییرات در تصویر شماره ۶، نشان داده شده است.



تصویر شماره ۶: بررسی هیستوپاتولوژیک بافت کبد موش های سوری نر در گروه های مختلف آزمایشی با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) در بزرگمایی  $\times 200$  همراه با اسکیل بار ۱۰۰ میکرومتر (3 در هر گروه). تغییرات هیستوپاتولوژیک مشاهده شده شامل دژنراسیون هپاتوسیت ها، تغییرات نکروتیک و ارتشاح سلول های التهابی در گروه مدل پاراکوات بوده که در گروه های دریافت کننده آریپیرازول با شدت کمتری مشاهده شد. (A: گروه نرمال، B: گروه مدل، C: گروه درمان آریپیرازول با دوز ۰.۱ میلی گرم بر کیلوگرم، D: گروه درمان آریپیرازول با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم، E: گروه درمان آریپیرازول با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)

### بحث

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که مواجهه با پاراکوات موجب القای آسیب کبدی قابل توجهی شد که با افزایش شاخص های استرس اکسیداتیو، فعال شدن پاسخ های التهابی و تغییرات هیستوپاتولوژیک همراه بود.

افزایش معنی دار سطوح ROS، MDA و PrC در کنار کاهش GSH نشان دهنده اختلال در تعادل اکسیدان-آنتی اکسیدان و ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو در بافت کبد است. این یافته ها با مطالعات پیشین که پاراکوات را به عنوان یک ترکیب مولد استرس اکسیداتیو معرفی کرده اند، همخوانی دارد. پاراکوات از طریق چرخه ردوکس و تولید مداوم گونه های فعال اکسیژن، موجب آسیب اکسیداتیو به لیپیدها، پروتئین ها و سایر اجزای سلولی شده و همزمان با کاهش ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی، آسیب بافتی را در اندام های هدف از جمله کبد و ریه تشدید می کند (۹، ۲۲-۲۰).

علاوه بر اختلالات اکسیداتیو، نتایج مطالعه حاضر افزایش بیان ژن  $TNF-\alpha$  در گروه دریافت کننده پاراکوات را نشان داد که بیانگر فعال شدن پاسخ های التهابی در پی آسیب اکسیداتیو است. شواهد موجود نشان می دهد که ROS ناشی از پاراکوات می تواند از طریق فعال سازی مسیرهای التهابی مانند NF- $\kappa$ B، تولید سیتوکاین های پیش التهابی از جمله  $TNF-\alpha$  را افزایش دهد.  $TNF-\alpha$  نیز با تقویت تولید ROS، افزایش جذب سلول های التهابی و تشدید پاسخ های التهابی، در پیشرفت آسیب هپاتوسیستی نقش دارد (۲۴-۲۲). در مطالعه حاضر، کاهش بیان  $TNF-\alpha$  پس از تجویز آریپیرازول 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 سیتوکاین های التهابی و نفوذ سلول های التهابی در بافت می شود، در حالی که کاهش التهاب با بهبود شاخص های اکسیداتیو و بافتی همراه است (۲۴). همچنین Elkholy و همکاران نشان دادند که مهار مسیرهای مرتبط با  $TNF-\alpha$  و NF- $\kappa$ B می تواند آسیب کبدی ناشی از پاراکوات را کاهش دهد (۲۳). مطالعات اخیر بر اهمیت بازکاربرد داروها (Drug repurposing) در توسعه راهکارهای درمانی جدید برای آسیب های ناشی از ترکیبات سمی تأکید کرده اند. در این زمینه، Kavianinia

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 هپاتوتوکسیسیته القا شده توسط پاراکوات را کاهش دهد (۸). در راستای این یافته‌ها، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آریپیرازول نیز با تعدیل شاخص‌های استرس اکسیداتیو و کاهش بیان  $TNF-\alpha$ ، می‌تواند اثرات محافظتی در برابر آسیب کبدی ناشی از پاراکوات ایجاد کند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آریپیرازول، 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 GSH نشان‌دهنده بهبود نسبی وضعیت اکسیداتیو بافت کبد پس از درمان با آریپیرازول است. این یافته‌ها با مطالعات پیشین درباره اثرات محافظتی آریپیرازول در شرایط استرس اکسیداتیو مطابقت دارد. Kramar و همکاران نشان دادند که آریپیرازول در سلول‌های کبدی Faو 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 هپاتوتوکسیسیته 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 ERK در 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  $TNF-\alpha$  پس از درمان با آریپیرازول نیز نشان‌دهنده 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 آریپیرازول در مدل التهاب عصبی القا شده توسط لیپوپلی‌ساکارید، با کاهش فعال شدن مسیر NF- $\kappa$ B، افزایش GSH و کاهش MDA اثرات محافظتی ایجاد می‌کند (۱۲). همچنین، Gholampour و همکاران نشان دادند که آریپیرازول در مدل آسیب ایسکمی/رپرفیوژن کلیه موجب کاهش  $TNF-\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و MDA و بهبود آسیب بافتی می‌شود (۲۶). با توجه به ارتباط دو طرفه میان استرس اکسیداتیو و التهاب، کاهش هم‌زمان شاخص‌های اکسیداتیو و  $TNF-\alpha$  در مطالعه حاضر می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در اثرات هپاتوپروتکتیو آریپیرازول 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 حالی که 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 آریپیرازول ممکن است در ایجاد این الگو نقش داشته باشند. همچنین، حجم نمونه

محدود در هر گروه می تواند توان آماری برای شناسایی اختلافات کوچک تر را کاهش داده باشد.

یافته های هیستوپاتولوژیک نیز نتایج یوشیمیایی را تأیید کردند. در گروه دریافت کننده پاراکوات، اختلال در ساختار طبیعی کبد، دژنراسیون سلولی و ارتشاح سلول های التهابی مشاهده شد، در حالی که تجویز آریپیرازول شدت این تغییرات را کاهش داد. این یافته ها نشان می دهد که بهبود وضعیت اکسیداتیو و کاهش پاسخ التهابی با کاهش آسیب ساختاری کبد همراه بوده است. مشابه این نتایج، مطالعات پیشین در مدل های سمیت ناشی از پاراکوات نشان داده اند که ترکیبات دارای فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی معمولاً موجب بهبود تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد می شوند (۲۰، ۲۲، ۲۳).

مطالعه حاضر دارای چند محدودیت بود. شاخص های عملکردی کبد ALT، AST، ALP، سایر میانجی های التهابی، و همچنین نشانگرهای آپوپتوز ارزیابی نشدند؛ بنابراین، تبیین دقیق تر مکانیسم های محافظتی آریپیرازول نیازمند مطالعات تکمیلی است. همچنین، نبود گروه دریافت کننده آریپیرازول به تنهایی از محدودیت های طراحی مطالعه بود، زیرا اثرات پایه این دارو در شرایط فیزیولوژیک بررسی نشد. با این حال، با توجه به کاربرد گسترده بالینی آریپیرازول و محدودیت منابع مالی و آزمایشگاهی، تمرکز این مطالعه بر ارزیابی اثرات محافظتی دارو در مدل هپاتوتوکسیسیته القا شده توسط پاراکوات قرار گرفت.

در مجموع، یافته های این مطالعه نشان می دهد که آریپیرازول می تواند 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 NF- $\kappa$ B، MAPK و آپوپتوز، همراه با ارزیابی شاخص های

عملکرد کبد و طراحی های دوزی گسترده تر، می توانند درک دقیق تری از ظرفیت درمانی این دارو در هپاتوتوکسیسیته ناشی از پاراکوات فراهم کنند.

نتایج این مطالعه نشان داد که پاراکوات با القای استرس اکسیداتیو، التهاب و تغییرات هیستوپاتولوژیک موجب هپاتوتوکسیسیته قابل توجه در موش های سوری نر می شود. درمان با آریپیرازول، به ویژه در دوزهای ۱ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم، توانست شاخص های استرس اکسیداتیو و التهاب را بهبود بخشد و شدت آسیب بافتی کبد را کاهش دهد. این یافته ها نشان می دهند که آریپیرازول دارای اثرات محافظتی احتمالی در برابر هپاتوتوکسیسیته القا شده توسط پاراکوات است که احتمالاً از طریق تعدیل فرآیندهای اکسیداتیو و التهابی اعمال می شود. با این حال، برای تعیین مکانیسم های مولکولی دقیق و ارزیابی اثربخشی آن در مطالعات پیش بالینی و بالینی، تحقیقات بیش تری 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 می شود. نویسندگان اذعان می کنند 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، جمع آوری داده ها و تحلیل نتایج نهایی مقاله توسط نویسندگان انجام شده است. همچنین نویسندگان اعلام می کنند که هیچ گونه تعارض منافع 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-

- 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, Salehchah 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

- 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