Effect of sodium valproate on adjusting increased hippocampal levels of NF-KB, S100B and GFAP following alloxan induced diabetes

Behnam Amirpour-najafabadi [1], Mahsa Gholami[1, 2], Parvin Zarie[1, 2], Sirvan Hossieni[2], Mehdi Sadegh[3]
1. Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
2. Department of Biochemistry and Genetic, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
3. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran,Tel:34173502,Email: m.sadegh@arakmu.ac.ir

ABSTRACT
Background and Aim: Peripheral and central nervous system neuropathy occur in chronic diabetes with uncontrolled hyperglycemia. Beneficial effects of sodium valproate have been demonstrated in neurodegenerative diseases. Sodium valproate has neuroprotective and regenerative effects via modifications in gene expression. In this study, we investigated effects of sodium valproate on the modifications in the hippocampal levels of NF-KB, AP-1, S100B and GFAP as a consequence of alloxan induced diabetes.
Material and Methods: This experimental study included 24 adult male C57B15/J mice. Diabetes was induced by injection of alloxan (150 mg/kg; i.p.). Sodium valproate was administrated (100 mg/kg; i.p) every 72 hours for two months. Fasting blood sugar levels were measured at the beginning and at the end of the experiment. Then animals were killed, their hippocampuses were extracted and prepared for measurement of biochemical factors by ELISA kits.
Results: Increased blood glucose levels due to alloxan induced diabetes were significantly reduced following sodium valproate administration ($P<0.05$). Also, chronic sodium valproate administration in diabetic animals significantly reduced elevated levels of hippocampal NF-KB, S100B and GFAP ($P<0.05$).
Conclusion: It seems that sodium valproate can adjust diabetes induced modifications in the biochemical factors of the hippocampus which are indicators of cell damage, and maybe effective in prevention of diabetic neuropathy.
Keywords: Diabetic neuropathy, Hyperglycemia, Valproic acid.
Received: July 30, 2018 **Accepted:** June 28, 2018

How to cite the article:
Behnam Amirpour-najafabadi, Mahsa Gholami, Parvin Zarie, Sirvan Hossieni, Mehdi Sadegh Effect of sodium valproate on adjusting increased hippocampal levels of NF-KB, S100B and GFAP following alloxan induced diabetes.SJKU.2018;23(4):78-87.URL:http://sjku.muk.ac.ir/article-1-3586-fa.html

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و سوم / آذر و دی ۸۷/۱۳۹۷-۷۸

بررسی کارایی والپروات سدیم بر جبران افزایش سطح هیپوکمپی فاکتورهای NF-KB، S100B و GFAP در پی دیابت القاء شده با آلوکسان

بهنام امیر پور نجف‌آبادی[۱]، مهسا غلامی[۱،۲]، پروین زارعی[۱،۲]، سیروان حسینی[۱]، مهدی صادق[۳]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک

۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، تلفن ثابت:۳۴۱۷۳۵۰۲-۰۸۶،m.sadegh@arakmu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: آسیب اعصاب محیطی و مرکزی در پی دیابت مزمن با قند خون کنترل نشده رخ می‌دهد. اثرات مثبت والپروات سدیم در بیماری‌های تخریبی اعصاب نشان داده‌شده و با تغییر بیان یکسری از ژن‌ها اثرات محافظت نورنی و ترمیم آسیب نورونی دارد. در مطالعه حاضر کارایی یک دوره مصرف والپروات سدیم در جبران تغییر میزان هیپوکمپی فاکتورهای NF-KB، AP-1، S100B و GFAP ناشی از دیابت را بررسی کرده‌ایم.

روش بررسی : در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش نر بالغ C57B15/J استفاده شد. مدل دیابت با تزریق آلوکسان (mg/kg; i.p ۱۵۰) ایجاد شد. والپروات سدیم با دوز (mg/kg; i.p. ۱۰۰) هر ۷۲ ساعت یک‌بار به مدت دو ماه به حیوانات تزریق شد. قند خون ناشتا با خون‌گیری از ورید دمی در ابتدا و انتهای آزمایش‌ها اندازه‌گیری شد. سپس حیوانات کشته و هیپوکمپ استخراج و آماده‌سازی برای اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی توسط کیت‌های ELISA انجام شد.

یافته‌ها: افزایش قند خون ناشی از القاء دیابت توسط آلوکسان به دنبال دوره دوماهه تجویز والپروات به‌صورت معناداری کاهش یافت (P< ۰/۰۵). همچنین تجویز مزمن والپروات در حیوانات دیابتی به‌صورت معناداری افزایش ایجادشده در میزان هیپوکمپی فاکتورهای NF-KB، GFAP و S100B را جبران کرد. (P< ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد والپروات سدیم می‌تواند پیامدهای دیابت بر تغییر فاکتورهای بیوشیمیایی شاخص آسیب سلولی را در هیپوکمپ جبران کند و احتمالاً می‌تواند در نوروپاتی ناشی از دیابت مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: نوروپاتی دیابتی، والپرویک اسید، هیپرگلیسمی

وصول مقاله:۹۷/۴/۹ اصلاحیه نهایی:۹۷/۵/۲۱ پذیرش:۹۷/۶/۶

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

مقدمه

دیابت به‌عنوان اختلال عملکرد سیستم اندوکرین موجب تغییر عملکردهای متابولیسمی می‌شود. تغییرات کنترل نشده قند خون در پی دیابت منجر به آسیب بافت‌های مختلف می‌شود. نوروپاتی اعصاب محیطی و مرکزی به دنبال دیابت کنترل نشده نمایان می‌شود. اختلال در انتقال پیام‌های حسی و حرکتی همچنین اختلال در اعمال شناختی در پی نوروپاتی ناشی از دیابت کنترل نشده در مدل آزمایشگاهی و نمونه‌های بالینی نشان داده‌شده است (۱-۲).

بررسی‌ها نشان می‌دهد قند خون کنترل نشده سبب آسیب عروق خونی و در نتیجه اختلال خون‌رسانی به بافت‌ها می‌شود. در نتیجه احتمالاً بخش از آسیب سلول‌های عصبی در بافت‌های محیطی و مرکزی ناشی از آسیب عروق و اختلال خون‌رسانی است (۳). همچنین تغییرات متابولیسم ناشی از قند خون کنترل نشده بر مکانیسم‌های پیام رسانی داخل سلول اثر کرده سبب راه افتادن مسیرهایی می‌شود که آپوپتوز سلول‌های عصبی را در پی دارند(۴-۵). بررسی‌ها نشان می‌دهد که هایپرگلایسمی ناشی از دیابت، به‌واسطه افزایش بیان فاکتورهای نسخه برداری نظیر AP-1 و NF-KB و به دنبال آن افزایش سطح سایتوکاین های التهابی نظیر IL-6, IL-1 و TNF-α و همچنین کاهش رهایش فاکتورهای نوروتروفیک سبب القای آپوپتوز و تشدید نوروپاتی دیابتی می‌شود(۶-۷). آستروسیت ها با نقش‌های مختلفشان از جمله آزاد کردن نوروترونین ها برای عملکرد طبیعی اعصاب مرکزی حیاتی هستند. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) یک پروتئین رشته ای داخل سلولی مرتبط با آستروسیت های فیبری و پروتوپلاسمی است. این پروتئین برای حفظ پایداری آستروسیت طی فرایندهای التهابی ضروری است و تغییرات میزان GFAP به عنوان شاخصی برای واکنش‌های التهابی و Gliosis به‌حساب می‌آید(۸-۹). نشان داده شده دیابت قندی افزایش تولید GFAP را در پی دارد(۱۰-۱۱). بعلاوه افزایش بیان GFAP باعث می‌شود که آستروسیت ها سطح بالایی از پروتئین S100B را جهت پاسخ به آسیب و التهاب نورون ها تولید کنند(۱۲). S100B یک گلیکوپروتئینی داخل سلولی و مارکر آستروسیتها است که در تنظیم فرایندهایی نظیر تکثیر، تمایز، آپوپتوز، هموستاز و متابولیسم انرژی از طریق تعامل با پروتئین‌های هدف عمل می‌کنند(۱۳).

والپرویک اسید و والپروات سدیم داروی شناخته‌شده در بیماران صرعی است که اخیراً اثرات محافظتی و ترمیمی آن در مدل‌های بیماری‌های نورودژنراتیو نشان داده‌شده است(۱۴-۱۵). این ماده شیمیایی با مهار هیستون داستیلاز سبب تغییر ساختار هیستونهای کروماتین شده و در نتیجه بر بیان ژن‌ها اثر می‌گذارد(۱۶). نشان داده‌شده است که مهارگرهای هیستون داستیلاز می‌توانند با افزایش رگ زایی آسیب‌های ناشی از اختلال عروقی را جبران کنند(۱۷). همچنین نشان داده‌شده است که والپروات با مهار فاکتورهای آپوپتوزی سبب محافظت بافت نورونی در برابر آسیب‌ها می‌شود(۱۸و ۱۴).

با توجه به اثرات قند خون کنترل نشده در افزایش سطح فاکتورهای آپوپتوزی و احتمالاً ایجاد اختلال عملکرد سیستم عصبی از این طریق(۱۹) و با توجه به گزارش‌های که عملکرد محافظت نورونی والپروات را در شرایط آسیب سیستم عصبی نشان می‌دهند(۲۰)، در مطالعه حاضر احتمال مؤثر بودن والپروات برای بهبود نوروپاتی ناشی از دیابت مطرح شده است. در همین راستا دو بررسی مجزا نشان دادند که والپروات در مدل دیابتی سبب افزایش ترمیم سلول‌های بتای پانکراس و جبران قند خون افزایش یافته می‌شود(۲۱-۲۲). هر چند مطالعات مذکور پیامدهای بعدی دیابت شیرین نظیر نوروپاتی و اثر والپروات بر آن‌ها را بررسی نکرده بود؛ بنابراین ما اثرات یک دوره مصرف والپروات سدیم را در جبران تغییرات بیوشیمیایی بافت هیپوکمپ در پی قند خون

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

کنترل نشده در مدل دیابت القاشده با آلوکسان بررسی کردیم. فاکتورهای NF-KB، AP1، GFAP و S100B در بافت هیپوکمپ به‌عنوان شاخص‌های آپوپتوز مورد مطالعه قرار گرفتند.

روش بررسی

حیوانات

در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش نر C57B15/J در محدوده سن ۱۲-۱۰ هفته به‌طور تصادفی به چهار گروه n=۶ تقسیم شدند. حیوانات در شرایط دمایی استاندارد (C °۲۵-۲۲) و ۱۲ ساعت تاریکی- ۱۲ ساعت روشنایی با دسترسی آزاد به آب و غذا قرار گرفتند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک رعایت شد.

مواد شیمیایی

آلوکسان (Sigma Aldrich, USA) در نرمال سالین (۰/۹٪) بلافاصله حل شد. شکل تزریقی والپروات سدیم با نام تجاری CONVULEX (,.Gerot Pharma Austria) استفاده شد. قند خون ناشتا توسط گلوکومتر (Accu-Chek, Roche) و با خون‌گیری از ورید دمی اندازه‌گیری شد. کیت‌های ELISA (Abnova, Taiwan) برای فاکتورهای NF-KB، AP1، GFAP و S100B برای اندازه‌گیری بیوشیمیایی مورداستفاده قرار گرفت.

ایجاد مدل دیابت و گروه‌های آزمایش

(۱) گروه دیابتی (Alloxan): آلوکسان (۱۵۰ mg/kg) به‌صورت محلول در نرمال سالین (۰/۹٪) به‌صورت داخل صفاقی (i.p.) به حیوانات تزریق شد (۲۲). برای اثرگذاری بیشتر تزریق در وضعیت ناشتا انجام شد؛ بنابراین حیوانات دریافت‌کننده آلوکسان از ساعت ۱۲ شب قبل تا زمان تزریق بدون دسترسی به غذا بودند. ۷۲ ساعت بعد از تزریق قند خون حیوانات اندازه‌گیری شد و حیوانات با قند خون بالای ۲۰۰ mg/dl به‌عنوان حیوان دیابتی وارد آزمایش شدند(۲۳). حیوانات با قند خون پایین‌تر مجدداً آلوکسان دریافت کردند و بعد از ۷۲ ساعت دوباره قند خون اندازه‌گیری شد.(۲) گروه دیابتی دریافت‌کننده والپروات (Alloxan+Valp): بعد از دیابتی کردن حیوانات به روش بالا، به مدت دو ماه والپروات سدیم با دوز (;mg/kg i.p. ۱۰۰) هر ۷۲ ساعت یک‌بار به حیوانات تزریق شد (۲۴).

(۳) گروه والپروات (Valp): به حیوانات بجای آلوکسان نرمال سالین تزریق شد و سپس به مدت دو ماه والپروات سدیم با دوز (.mg/kg; i.p ۱۰۰) هر ۷۲ ساعت یک‌بار به حیوانات تزریق شد.

(۴) گروه سالین (Saline): حیوانات بجای آلوکسان نرمال سالین دریافت کردند و سپس به مدت دو ماه هر ۷۲ ساعت یک‌بار نرمال سالین تزریق شد.

اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی

در پایان دوره دوماهه تزریقات، قند خون ناشتا در گروه‌های آزمایشی اندازه‌گیری شد. سپس موش‌ها با کلروفرم بی‌هوش شدند و پس از جدا کردن سر و خارج کردن مغز از جمجه، بافت هیپوکمپ استخراج و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. برای اندازه‌گیری فاکتورها ابتدا بافت هیپوکمپ با استفاده از دستگاه هموژنایزر دستی در ۱۰۰۰ میکرولیتر محلول بافر فسفات حاوی آنتی پروتئاز هموژنیزه شد. سپس ۳۰ دقیقه با دور rpm ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شد و از محلول رویی حاصل برای بررسی و اندازه‌گیری فاکتورها استفاده شد (۲۵). مراحل برای اندازه‌گیری هر فاکتور طبق دستورالعمل کیت انجام شد. با استفاده از منحنی استاندارد مقادیر هر فاکتور در هیپوکمپ گروه‌های آزمایشی محاسبه و برای تحلیلی آماری استفاده شد.

تحلیل آماری

از نرم‌افزار آماری GraphPad Prism برای تحلیل آماری استفاده شد. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov normality test

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

استفاده شد. داده‌های بین گروه‌های آزمایشی با آزمون One-way ANOVA و سپس آزمون تکمیلی Bonferroni مورد مقایسه قرار گرفتند. داده ها به صورت Mean±SEM ارائه‌شده‌اند و P <۰/۰۵ شاخص معناداری قرار گرفت. تعداد ۶ سر حیوان در هر گروه وجود داشت.

یافته ها

تأثیر والپروات سدیم بر قند خون حیوانات دیابتی شده با آلوکسان

۷۲ ساعت بعد از تزریق آلوکسان، قند خون گروه دیابتی (۲۱ ± ۳۱۵) و گروه دیابتی دریافت کننده والپروات (۲۸ ± ۲۶۵) افزایش معناداری را در مقایسه با گروه سالین (۱۵ ± ۱۳۵) نشان داد (P <۰/۰۵). درحالی‌که گروهی که فقط والپروات دریافت کرده بودند تفاوت معناداری با گروه سالین نداشت (جدول ۱). بعلاوه قند خون اندازه‌گیری شده گروه‌های آزمایشی در پایان مطالعه افزایش معناداری را در گروه دیابتی (۸۴ ± ۳۷۶) در مقایسه با گروه سالین (۷ ± ۱۲۲) نشان داد (P <۰/۰۵)، درحالی‌که گروه دیابتی دریافت‌کننده والپروات (۲۸ ± ۱۶۸) تفاوت معناداری با گروه سالین نداشت (جدول ۱). داده ها به‌صورت Mean ± SEM ارائه شده‌اند و تعداد نمونه ها در هر گروه ۶ سر حیوان است.

جدول ۱. میانگین مقادیر قند خون گروه‌های آزمایشی. گروه دیابتی (Diabetic) و دیابتی دریافت‌کننده والپروات (Diabetic+Valp) ۷۲ ساعت بعد از تزریق آلوکسان افزایش معنادار قند خون را نشان دادند. در حالی که در پایان دو ماه تجویز والپروات قند خون گروه دیابتی دریافت کننده والپروات (Diabetic+Valp) به‌صورت معناداری کاهش‌یافته و تفاوت معناداری را با گروه دیابتی نشان می‌دهد. P< ۰/۰۵ * مقایسه با گروه سالین و P< ۰/۰۵ # مقایسه با گروه دیابتی را نشان می‌دهد. داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM ارائه‌شده‌اند و تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۶ سر حیوان است.

جدول ۱. میانگین مقادیر قند خون گروه‌های آزمایشی

گروه‌های آزمایش	مقادیر قند خون (mg/dL) ۷۲ ساعت پس از آلوکسان	پایان دوره دو ماه تزریق والپروات
سالین (Saline)	۱۳۵ ± ۱۵	۱۲۲ ± ۷
والپروات (Valp)	۱۳۴ ± ۱۱	۱۰۰ ± ۹
دیابتی (Diabetic)	* ۳۱۵ ± ۲۱	* ۳۷۶ ± ۸۴
دیابتی دریافت کننده والپروات (Diabetic+Valp)	* ۲۶۵ ± ۲۸	# ۱۶۸ ± ۲۸

تأثیر والپروات سدیم بر سطح فاکتورهای نسخه‌برداری NF-KB و AP-1 در حیوانات دیابتی شده با آلوکسان:

مقایسه آماری سطح فاکتور NF-KB در هیپوکمپ گروه‌های آزمایشی نشان داد که میزان این فاکتور در گروه حیوانات دیابتی (۰/۰۲ ± ۰/۸۴) در مقایسه با گروه سالین (۰/۰۶ ± ۰/۵۷) افزایش معناداری دارد (P<۰/۰۵). درحالی‌که این افزایش در حیوانات دیابتی دریافت‌کننده والپروات جبران شده، به‌طوری‌که گروه دیابتی دریافت‌کننده والپروات (۰/۰۴ ± ۰/۴۵) در مقایسه با گروه دیابتی کاهش معناداری را در میزان NF-KB هیپوکمپ

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

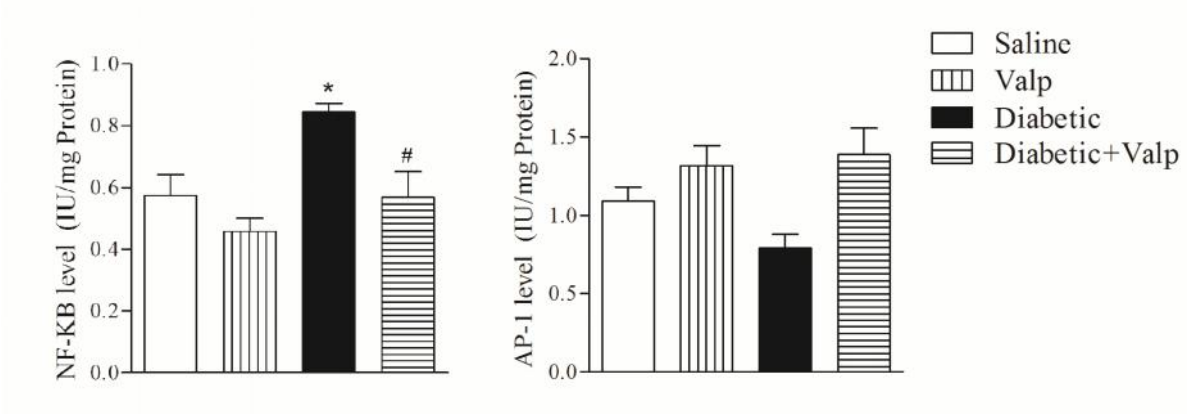
نشان می‌دهد (P<۰/۰۵). همچنین گروهی که فقط والپروات دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه سالین تفاوت معناداری نداشت (نمودار ۱).

تحلیل آماری داده ها نشان داد که میزان فاکتور AP-1 در بافت هیپوکمپ گروه‌های آزمایشی تفاوت معناداری با هم ندارد (نمودار ۱).

تأثیر والپروات سدیم بر سطح فاکتورهای گلیال S100B و GFAP در حیوانات دیابتی شده با آلوکسان:

بررسی آماری مقادیر هیپوکمپی فاکتور S100B در گروه‌های آزمایشی نشان داد که میزان این فاکتور در گروه حیوانات دیابتی (۱۷ ± ۲۶۰) در مقایسه با گروه سالین (۴ ± ۱۷۷) افزایش معناداری دارد (P<۰/۰۱). درحالی‌که این افزایش در حیوانات دیابتی دریافت‌کننده والپروات جبران شده، به طوری که گروه دیابتی دریافت کننده والپروات (۱۲ ± ۲۰۰) در مقایسه با گروه دیابتی کاهش معناداری را در میزان S100B هیپوکمپ نشان می‌دهد (P<۰/۰۵). همچنین گروهی که فقط والپروات دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه سالین تفاوت معناداری نداشت (نمودار ۲).

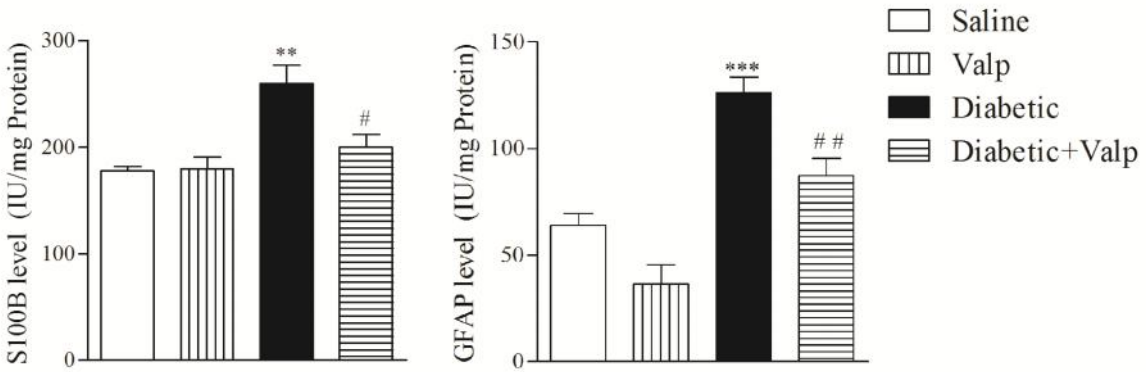
مقایسه آماری مقادیر هیپوکمپی فاکتور GFAP بین گروه‌های آزمایشی نشان داد که میزان این فاکتور در گروه حیوانات دیابتی (۷ ± ۱۲۶) در مقایسه با گروه سالین (۶ ± ۶۴) افزایش معناداری دارد (P<۰/۰۰۱). درحالی‌که این افزایش در حیوانات دیابتی دریافت‌کننده والپروات جبران شده، به طوری که گروه دیابتی دریافت‌کننده والپروات (۷ ± ۸۷) در مقایسه با گروه دیابتی کاهش معناداری را در میزان GFAP هیپوکمپ نشان می‌دهد (P<۰/۰۱). همچنین گروهی که فقط والپروات دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه سالین تفاوت معناداری نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۱. افزایش فاکتور نسخه برداری NF-KB ناشی از دیابت مزمن توسط والپروات جبران شد. آزمون One-way ANOVA و پس آزمون Bonferroni نشان داد فاکتور نسخه برداری NF-KB در هیپوکمپ حیوانات دیابتی (Diabetic) در مقایسه با سالین (Saline) افزایش معناداری پیدا می‌کند و دوره دو ماه دریافت والپروات در حیوانات دیابتی (Diabetic+Valp) این افزایش را به‌صورت معناداری جبران می‌کند. بعلاوه سطح هیپوکمپی فاکتور نسخه برادری AP-1 تفاوت معناداری را در گروه‌های آزمایشی نشان نداد. P< ۰/۰۵ * مقایسه با گروه سالین و P< ۰/۰۵ # مقایسه با گروه دیابتی را نشان می دهد. داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM ارائه شده‌اند و تعداد نمونه ها در هر گروه ۶ سر حیوان است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]



نمودار ۲. والپروات سدیم اثرات دیابت مزمن در افزایش میزان فاکتورهای S100B و GFAP را جبران کرد. آزمون One-way ANOVA و پس آزمون Bonferroni نشان داد میزان هر دو فاکتور شاخص آسیب گلیالی در هیپوکمپ حیوانات دیابتی (Diabetic) در مقایسه با سالین (Saline) افزایش معناداری پیدا می‌کند. دوره دو ماه دریافت والپروات در حیوانات دیابتی (Diabetic+Valp) این افزایش سطح فاکتورهای گلیال را به‌صورت معناداری جبران کرده است. ۰/۰۱ >P ** و ۰/۰۰۱ >P *** مقایسه با گروه سالین، ۰/۰۵ >P # و ۰/۰۱ >P # # مقایسه با گروه دیابتی را نشان می دهد. داده ها به‌صورت Mean ± SEM ارائه شده‌اند و تعداد نمونه ها در هر گروه ۶ سر حیوان است.

بحث

یافته‌های ما در این مطالعه نشان داد هیپرگلیسمی حیوانات دیابتی شده با آلوکسان در پی دوره مزمن مصرف والپروات سدیم بهبود پیدا کرد. همچنین افزایش ایجادشده در میزان هیپوکمپی فاکتور نسخه برداری NF-KB و فاکتورهای گلیال S100B و GFAP ناشی از دیابت در پی مصرف مزمن والپروات سدیم جبران شد. در بررسی میزان هیپوکمپی فاکتور نسخه برداری NF-KB نتایج ما نشان داد که این فاکتور به دنبال دیابت و هیپرگلیسمی کنترل نشده در بافت هیپوکمپ افزایش می‌یابد، درحالی‌که فاکتور نسخه‌برداری AP-1 تغییر معناداری را نشان نداد. NF-KB و AP-1 هر دو جزو فاکتورهای رونویسی هسته‌ای هستند که کدگذاری ژن‌های مختلف ازجمله فاکتورهای التهابی را کنترل می‌کند. فعال شدن NF-KB نقش مهمی را در فرایندهای التهابی، پاسخ‌های ایمنی و مرگ سلولی به‌واسطه اتصال به پروموتر ژن‌های مختلف مانند TNFα، IL-1β و سیکلواکسیژناز ۲ بازی می‌کند (۲۶-۲۷). هم راستا با نتایج ما گزارش‌های پیشین نشان داده‌اند که در پی نوروپاتی دیابتی در مدل‌های آزمایشی سطح فاکتورهای آپوپتوزی از جمله NF-KB در بافت عصبی افزایش می یابد (۲۸-۲۹). در رت های دیابتی شده بیان NF-KB در گانگلیون ریشه پشتی افزایش می‌یابد که همراه با نوروپاتی محیطی است (۳۰). هایپرگلایسمی یکی از عوارض دیابت است که با افزایش تشکیل ROS (Reactive oxygen species) و AGE (advanced glycation end-products) سبب فعال سازی NF-KB می شود (۳۱). همچنین افزایش سطح اینترلوکین ها و سایتوکاین هایی مانند IL-1β و TNFα در پاسخ به فعال‌سازی NF-K سبب تشدید نوروپاتی و افزایش حساسیت به درد در نوروپاتی دیابتی می‌شود (۲۷)؛ بنابراین با توجه به اهمیت این دسته از اینترلوکین ها و سایتوکاین ها در پاتوژنز نوروپاتی ناشی از دیابت بکار گیری عواملی که می‌تواند تولید یا فعال‌سازی آن‌ها را مهار کند، ممکن است سبب تأخیر یا توقف عوارض ناشی از دیابت شوند. مطالعات پیشین نشان داده بود که والپروات مهار فعال سازی NF-KB را از طریق مهار انتقال آن به هسته انجام می‌دهد (۳۲). همچنین نشان داده‌شده است که والپروات با سرکوب فعال‌سازی NF-KB و مهار بیان ماتریکس متالوپروتئیناز-۹ از سد خونی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

مغزی رت ها محافظت می‌کند (۱۷). همچنین به نظر می‌رسد والپروات با افزایش استیلاسیون NF-KB نورون ها را از استرس اکسیداتیو القاء کننده مرگ سلولی محافظت کرده و دارای اثر محافظ عصبی است (۳۳). هم راستا با این یافته‌ها نتایج بررسی ما در تجویز مزمن والپروات نتایج ما نشان داد که یک دوره درمان با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم والپروات می‌تواند افزایش هیپوکمپی فاکتور NF-KB ناشی از دیابت را به‌صورت معناداری جبران کند؛ بنابراین احتمالاً از این طریق قادر است مسیرهای پایین‌دست NF-KB که منجر به آسیب سلول‌ها و یا آپوپتوز می‌شوند را مهار کرده و در بهبود نوروپاتی ناشی از دیابت مؤثر باشد. تائید این فرضیه نیاز به آزمایش‌های تکمیلی دارد که باید در مطالعات بعدی مورد ملاحظه قرار گیرد.

اگرچه نتایج بررسی ما تغییر معناداری را در میزان هیپوکمپی فاکتور نسخه برداری AP-1 در پی دیابت و همچنین طی تجویز والپروات نشان نداد، اما برخی بررسی ها در محیط کشت نشان داده اند که غلظت‌های مختلف گلوکز می‌تواند سبب افزایش AP-1 شود(۳۴). بعلاوه گزارش‌شده است که داروهای پایدارکننده‌ی خلق‌وخو نظیر والپروات که برای درمان بیماری‌هایی مانند افسردگی استفاده می شوند، فعالیت AP-1 و بیان ژن‌های تنظیم شونده توسط AP-1 مانند تیروزین هیدروکسیلاز را افزایش می دهند (۳۵). به نظر می‌رسد که کاهش سطح AP-1 با برهم زدن تعادل آپوپتوزی می تواند در تخریب بافتی و بروز عوارضی مانند نوروپاتی دیابتی در بافت عصبی مؤثر باشد و والپروات با افزایش سطح AP-1 از القای آپوپتوز و پیشرفت نوروپاتی دیابتی جلوگیری می کند(۱۴). به هر حال تفاوت یافته‌ای ما با این گزارش‌ها ممکن است ناشی از شرایط متفاوت آزمایش در محیط کشت در مقایسه با شرایط موجود زنده باشد. همچنین تفاوت دوز، نحوه مصرف والپروات و تفاوت نوع بافت عصبی مورد مطالعه در مطالعات ذکر شده و مطالعه ما می تواند علت تفاوت یافته ای ما با مطالعات قبلی باشد.

در بررسی فاکتورهای شاخص آسیب سلول‌های گلیال، مطالعه ما نشان داد هیپرگلیسمی دیابتی سبب افزایش معنی‌دار سطح GFAP و S100B در هیپوکمپ حیوانات دیابتی می شود. بعلاوه دوره مصرف مزمن والپروات این مقادیر افزایش یافته را جبران می‌کند. افزایش GFAP و S100B در بافت هیپوکمپ مدل دیابت در مطالعه ما با مطالعات قبلی هم‌راستا بود. مطالعه در رت های دیابتی شده با استرپتوزوسین نشان داده بود که سطح GFAP و S100B در بافت هیپوکمپ و بخش‌های کورتیکال مغز افزایش قابل توجهی نسبت به گروه کنترل پیدا می‌کند(۱۲) آن‌ها نشان دادند استفاده از آنتی اکسیدان هایی نظیر ویتامین E و ملاتونین می تواند سبب جبران تغییر این فاکتورها شود(۳۶و۱۱). همچنین در بررسی دیگر پیشنهاد شده است که افزایش میزان سطح GFAP و S100B اولین واکنش بافت هیپوکمپ به استرس ناشی از هیپرگلیسمی در پی القاء دیابت است (۳۷). هر چند مدل استفاده شده برای القا دیابت در بررسی های مذکور با استفاده استرپتوزوسین بود اما یافته‌های آن‌ها در تائید و هم خوانی با یافته‌های ما از مدل دیابت ایجاد شده با آلوکسان است. همچنین در بررسی کارایی استفاده از والپروات سدیم در جبران عوارض ناشی از دیابت بر میزان هیپوکمپی GFAP و S100B که شاخص آسیب بافتی می‌باشند، مطالعه ما با بررسی‌های پیشین همخوانی داشت. بررسی نشان داده بود که والپروات با دوز ۳۰۰ mg/kg دو بار در روز به مدت یک هفته می تواند سبب کاهش تعداد سلول های آپوپتوتیک شود. مطالعات نشان داده اند که والپروات نه تنها اثر حفاظتی بر روی نورون ها دارد بلکه باعث تقویت ترمیم و باز زایی آکسون ها می‌شوند (۳۸-۳۹).

در مطالعه Khan و همکاران(۲۱) بر روی رت های دیابتی شده با استرپتوزوسین نشان داده شد که والپروات با دوزهای روزانه ۱۵۰-۳۰۰ mg/kg به مدت ۳ هفته، به طور قابل‌توجهی سطح گلوکز پلاسما و آپوپتوز ناشی از آن‌ها کاهش می‌دهد(۲۱). این گزارش نیز با یافته‌های ما در

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

اندازه‌گیری قند خون بعد از القاء دیابت و در پایان دوره دو ماه تجویز والپروات هم خوانی دارد. با توجه به اثرات هیپرگلیسمی کنترل نشده در القا مسیرهای آپوپتوز و افزایش مقادیر فاکتورهای مربوط با این مسیرها، ممکن است اثرات والپروات در کنترل قند خون منشأ پیامدهای آن در جبران افزایش فاکتورهای NF-KB، S100B و GFAP در بافت هیپوکمپ باشد؛ و یا با توجه به اثرات والپروات به‌عنوان مهارکننده هیستون داستیلاز و در نتیجه اثرگذاری آن در روند بیان برخی ژن‌ها، ممکن است والپروات از این طریق بر میزان هیپوکمپی فاکتورهای فاکتورهای NF-KB، S100B و GFAP اثر گذاشته باشد. در هر حال اثبات هر دو فرضیه نیاز به مطالعات بعدی دارد.

نتیجه گیری

در مجموع یافته‌های ما در این بررسی نشان داد که دوز متوسط والپروات سدیم به‌صورت تجویز مزمن، توانست حداقل برخی پیامد های بیوشیمیایی ناشی از دیابت کنترل نشده بر بافت هیپوکمپ را جبران کند. جبران افزایش ایجادشده توسط دیابت در فاکتورهای NF-KB، S100B و GFAP در بافت هیپوکمپ، والپروات را به‌عنوان کاندیدا در کنترل و احتمالاً بهبود نوروپاتی دیابتی مطرح می کند. بررسی بعدی و کاربرد هم‌زمان والپروات در کنار درمانهای معمول دیابت می‌تواند میزان اثربخشی آن را در کنترل عوارض ناشی از دیابت دقیق‌تر نشان دهد.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر مستخرج از طرح تحقیقاتی مصوب معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک است (کد: ۲۷۷۲ و ۲۸۵۲). تضاد منافع مالی و غیرمالی در خصوص این پژوهش برای نویسندگان مقاله وجود ندارد.

Reference

1. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40: 136-54.
2. Said G. Diabetic neuropathy--a review. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 331-40.
3. Said G, Lacroix C, Lozeron P, Ropert A, Planté V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. Brain 2003; 126: 376-85.
4. Schmeichel AM, Schmelzer JD, Low PA. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. Diabetes 2003; 52: 165-71.
5. Alimoradian A, Ghasemi S, Zahiri M, Saeedi AH, Miladi H, Sadegh M. Investigation of the effect of Ginkgo biloba leaf extract on spatial memory impairment and hippocampal neuronal loss caused by diabetes induced by streptozotocin in rats. SJKU 2018; 23: 114-24. [In Persian]
6. Skundric DS, Lisak RP. Role of neuropoietic cytokines in development and progression of diabetic polyneuropathy: from glucose metabolism to neurodegeneration. J Diabetes Res 2003; 4: 303-12.
7. King M, Anderson N, Liu C, Law E, Cundiff M, Mixcoatl-Zecuatl T, et al. Activation of the insulin-signaling pathway in sciatic nerve and hippocampus of type 1 diabetic rats. Neuroscience 2015; 303: 220-8.
8. Eng LF. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. J Neuroimmunol 1985; 8: 203-14.
9. Storoni M, Verbeek MM, Illes Z, Marignier R, Teunissen CE, Grabowska M, et al. Serum GFAP levels in optic neuropathies. J Neurol Sci 2012; 317: 117-22.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

10. Coleman E, Judd R, Hoe L, Dennis J, Posner P. Effects of diabetes mellitus on astrocyte GFAP and glutamate transporters in the CNS. Glia 2004; 48: 166-78.
11. Baydas G, Reiter RJ, Yasar A, Tuzcu M, Akdemir I, Nedzvetskii VS. Melatonin reduces glial reactivity in the hippocampus, cortex, and cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats.
Free Radic Biol Med 2003; 35: 797-804.
12. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. Eur J Pharmacol 2003; 462: 67-71.
13. Celikbilek A, Akyol L, Sabah S, Tanik N, Adam M, Celikbilek M, et al. S100B as a glial cell marker in diabetic peripheral neuropathy. Neurosci Lett 2014; 558: 53-7.
14. Biermann J, Grieshaber P, Goebel U, Martin G, Thanos S, Di Giovanni S, et al. Valproic acid-mediated neuroprotection and regeneration in injured retinal ganglion cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51: 526-34.
15. Cui SS, Yang CP, Bowen RC, Bai O, Li X-M, Jiang W, et al. Valproic acid enhances axonal regeneration and recovery of motor function after sciatic nerve axotomy in adult rats. Brain Res 2003; 975: 229-36.
16. Gottlicher M. Valproic acid: an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases. Ann Hematol 2004; 83: 91-2.
17. Wang Z, Leng Y, Tsai LK, Leeds P, Chuang DM. Valproic acid attenuates blood–brain barrier disruption in a rat model of transient focal cerebral ischemia: the roles of HDAC and MMP-9 inhibition. J Cereb Blood Flow Metab 2011; 31: 52-7.
18. Zhang Z, Qin X, Zhao X, Tong N, Gong Y, Zhang W, et al. Valproic acid regulates antioxidant enzymes and prevents ischemia/reperfusion injury in the rat retina. Curr Eye Res 2012; 37: 429-37.
19. Vincent AM, Brownlee M, Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. Ann NY Acad Sci 2002; 959: 368-83.
20. Silva MR, Correia AO, Dos Santos GCA, Parente LLT, de Siqueira KP, Lima DGS, et al. Neuroprotective effects of valproic acid on brain ischemia are related to its HDAC and GSK3 inhibitions. Pharmacol Biochem Behav 2018; 167: 17-28.
21. Khan S, Jena G. Valproic acid improves glucose homeostasis by increasing beta cell proliferation, function, and reducing its apoptosis through hdac inhibition in juvenile diabetic rat. J Biochem Mol Toxicol 2016; 30: 438-46.
22. Akindele AJ, Otuguor E, Singh D, Ota D, Benebo AS. Hypoglycemic, antilipidemic and antioxidant effects of valproic acid in alloxan-induced diabetic rats. Eur J Pharmacol 2015; 762: 174-83.
23. Takemoto K, Tanaka M, Iwata H, Nishihara R, Ishihara K, Wang DH, et al. Low catalase activity in blood is associated with the diabetes caused by alloxan. Clin Chim Acta 2009; 407: 43-6.
24. Tai YT, Lee WY, Lee FP, Lin TJ, Shih CL, Wang JY, et al. Low dose of valproate improves motor function after traumatic brain injury. Biomed Res Int 2014; 2014: 980657.
25. Amri J, Sadegh M, Moulaei N, Palizvan MR. Transgenerational modification of hippocampus TNF-alpha and S100B levels in the offspring of rats chronically exposed to morphine during adolescence. Am J Drug Alcohol Abuse 2018; 44: 95-102.
26. Adcock IM. Transcription factors as activators of gene transcription: AP-1 and NF-kappa B. Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52: 178-86.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]

27. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. J Neurol Neurosurg Spine 2016; 1: 1003.
28. Kowluru RA, Chakrabarti S, Chen S. Re-institution of good metabolic control in diabetic rats and activation of caspase-3 and nuclear transcriptional factor (NF-kappaB) in the retina. Acta Diabetol 2004; 41: 194-9.
29. Jia D, Heng LJ, Yang RH, Gao GD. Fish oil improves learning impairments of diabetic rats by blocking PI3K/AKT/nuclear factor-kappaB-mediated inflammatory pathways. Neuroscience 2014; 258: 228-37.
30. Zhang HH, Hu J, Zhou YL, Qin X, Song ZY, Yang PP, et al. Promoted interaction of nuclear factor-κB with demethylated purinergic P2X3 receptor gene contributes to neuropathic pain in rats with diabetes. Diabetes 2015; 64: 4272-84.
31. Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. Biomed Res Int 2015; 2015: 515042.
32. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF-α and IL-6 and activation of NF-κB. Brain Res 2000; 857: 246-51.
33. Go HS, Seo JE, Kim KC, Han SM, Kim P, Kang YS, et al. Valproic acid inhibits neural progenitor cell death by activation of NF-κB signaling pathway and up-regulation of Bcl-XL. J Biomed Sci 2011; 18: 48.
34. Russell JW, Sullivan KA, Windebank AJ, Herrmann DN, Feldman EL. Neurons undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes. Neurobiol Dis 1999; 6: 347-63.
35. Chen G, Yuan PX, Jiang YM, Huang LD, Manji HK. Valproate robustly enhances AP-1 mediated gene expression. Mol. Brain Res 1999; 64: 52-8.
36. Baydas G, Donder E, Kiliboz M, Sonkaya E, Tuzcu M, Yasar A, et al. Neuroprotection by α-lipoic acid in streptozotocin-induced diabetes. Biochemistry (Moscow) 2004; 69: 1001-5.
37. Lebed YV, Orlovsky MA, Nikonenko AG, Ushakova GA, Skibo GG. Early reaction of astroglial cells in rat hippocampus to streptozotocin-induced diabetes. Neurosci Lett 2008; 444: 181-5.
38. Kong QJ, Wang Y, Liu Y, Sun JC, Xu XM, Sun XF, et al. Neuroprotective effects of valproic acid in a rat model of cauda equina injury. World Neurosurg 2017;108:128-36.
39. Zhang Z, Tong N, Gong Y, Qiu Q, Yin L, Lv X, et al. Valproate protects the retina from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis after ischemia–reperfusion injury. Neurosci Lett 2011; 504: 88-92.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/sjku.23.5.78]