ORIGINAL ARTICLE

Investigating the synergistic effects of piperine and curcumin nanoparticles on learning disorders, spatial memory, and oxidative damage induced by methamphetamines in mice

Parisa Saberi-Hasanabadi[1,2],
Mohammad Saberi-Hasanabadi[2,3],
Zahra Aliyari[1],
Hamed Ghazvini[4],
Javad Akhtari[5],
Pedram Ebrahimnejad[6],
Hamidreza Mohammadi [7]

1. Ph.D in Toxicology and pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2. Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
3. Ph.D in Civil Engineering. Department of Civil Engineering, Saroye University, Mazandaran, Sari, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Neuroscience, Faculty of Advanced Medical Technologies, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
5. Associate Professor, Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Medical Technologies, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
6. Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
7. Professor, Department of Toxicology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 6, 2025; Accepted December 30, 2025)

Abstract

Background and purpose: The shift in drug consumption patterns from traditional compounds to industrial chemical substances and the use of stimulants and psychotropic substances is considered a serious problem. Industrial drugs are a combination of traditional drugs with chemical compounds, among which methamphetamine being a notable example. Due to the antioxidant effects and higher bioavailability of nanocurcumin and nanopiperine, this study investigated their synergistic effects on behavioral impairment, learning, and spatial memory through the reduction of oxidative stress induced by a toxic dose of methamphetamine.

Materials and methods: In this experimental study, 104 male mice were randomly divided into 13 groups and treated with curcumin and piperine nanoparticles. The acute toxicity of methamphetamine was evaluated in comparison with a control group. To assess learning and memory abilities, the Morris Water Maze (MWM) test was used. Additionally, key markers of oxidative stress, including glutathione (GSH), protein carbonyl levels (PC), lipid peroxidation (LPO), and reactive oxygen species (ROS), were measured. The MTT test was used to evaluate cellular metabolic activity.

Results: Methamphetamine significantly increased ROS levels, lipid peroxidation, protein carbonyls, while greatly reducing mitochondrial function and glutathione compared to the control group ($p<0.001$). Cellular function improved and oxidative stress decreased in the mice treated with curcumin and piperine.

Conclusion: This study demonstrated that methamphetamine causes alterations in spatial memory and learning impairment, and oxidative damage in mice, leading to increased ROS production and mitochondrial damage. In addition to enhancing cellular function and attenuating oxidative stress, curcumin and piperine exhibited protective effects against methamphetamine-induced toxicity. Notably, their nanostructured formulations demonstrated significantly greater protective efficacy, likely attributable to improved cellular permeability and enhanced antioxidant capacity.

Keywords: Oxidative stress, Piperine-Curcumin nanoparticles, Methamphetamine.

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 35 (252): 4-17 (Persian).

Corresponding Author: Hamidreza Mohammadi Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: hmohammadi@farabi.tums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۵۲ دی سال ۱۴۰۴ (۱۷-۴)

بررسی اثرات هم‌افزایی نانوذرات پیپرین و کورکومین بر اختلالات یادگیری، حافظهٔ فضایی و آسیب اکسیداتیو ناشی از مت‌آمفتامین‌ها بر موش سوری

پریسا صابری حسن آبادی[۱،۲]
محمد صابری حسن آبادی[۲،۳]
زهرا علی یاری[۱]
حامد قزوینی[۴]
جواد اختری[۵]
پدرام ابراهیم نژاد[۶]
حمیدرضا محمدی[۷]

چکیده

سابقه و هدف: امروزه، تغییر الگوی مصرف مواد مخدر از ترکیبات سنتی به مواد صنعتی-شیمیایی و استفاده از ترکیبات محرک و روانگردان، به‌عنوان یک مشکل جدی به شمار می‌رود. مخدرهای صنعتی ترکیبی از مخدرهای سنتی با ترکیبات شیمیایی هستند که از میان آن ها می‌توان به مت‌آمفتامین اشاره کرد. به جهت تأثیرآنتی اکسیدانی و فراهمی زیستی بالاتر نانوکورکومین و نانوپیپرین، این مطالعه با هدف بررسی اثر هم افزایی این ترکیبات بر اختلال رفتاری، یادگیری و حافظهٔ فضایی درکاهش استرس اکسیداتیو ناشی از دوز سمی مت‌آمفتامین در موش سوری، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعهٔ تجربی، به طور تصادفی از ۱۰۴ موش سوری نر در ۱۳ گروه تحت تیمار با نانوذرات کورکومین و پیپرین استفاده شد. سمیّت حاد مت آمفتامین در آن ها با گروه شاهد بررسی گردید. به منظور ارزیابی توان یادگیری و حافظه، از تست ماز آبی موریس (MWM) و جهت آنالیز وضعیت استرس اکسیداتیو از سنجش گلوتاتیون (GSH)، پروتئین کربونیل (PC)، لیپیدپراکسیداسیون (LPO)، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و از تست (MTT) هم جهت ارزیابی فعالیت متابولیک سلولی استفاده شد.

یافته‌ها: مت‌آمفتامین به طور معنی‌داری باعث افزایش سطوح ROS، لیپید پراکسیداسیون، پروتئین کربونیل و کاهش معنی‌دار در عملکرد میتوکندریایی و گلوتاتیون نسبت به گروه شاهد شد ($P < ۰/۰۰۱$). این درحالی است که عملکرد سلولی در موش‌های دریافت کنندهٔ کورکومین و پیپرین بهبود یافته و استرس اکسیداتیو کاهش یافت.

استنتاج: مت‌آمفتامین موجب تغییر در یادگیری، اختلالات حافظهٔ فضایی و آسیب اکسیداتیو در موش‌ها و منجر به تولید آتی ROS می‌شود که با آسیب میتوکندریایی همراه است. جدا از بهبود عملکرد سلولی و کاهش استرس اکسیداتیو توسط کورکومین و پیپرین، ترکیبات نانوساختار آن ها، احتمالاً با تأثیر نفوذپذیری بیش‌تر و به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی بهتر، اثرات محافظت‌کنندگی بیش‌تری در برابر سمیّت ناشی از مت‌آمفتامین از خود نشان می دهد.

واژه های کلیدی: استرس اکسیداتیو، نانوکورکومین، نانوپیپرین، مت آمفتامین

مولف مسئول: حمیدرضا محمدی- ساری: پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران **Email:** hmohammadi@farabi.tums.ac.ir

۱. فارغ التحصیل گروه سم شناسی دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. فارغ التحصیل دکترای تخصصی، گروه مهندسی عمران، دانشگاه سارویه، مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. دانشیار گروه نانوفناوری پزشکی دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. استاد گروه سم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۷/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۷/۲۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۱۰/۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

مقدمه

مخدرهـای صنعتـی ترکیبـی از مخدرهـای سـنتی بـا ترکیبـات شـیمیایی هسـتند کـه از میـان آن‌هـا می‌تـوان بـه مـت‌آمفتـامین اشـاره کـرد(۱). مـت‌آمفتـامین، دارویی بسیار اعتیادآور، توهم‌زا و سـایکو-اکتیـو اسـت. در کنـار ماریجوانـا، دومـین مـادهٔ مخـدری اسـت کـه بـه‌طـور وسیعی در سراسر جهان به ویژه توسـط جوانـان و نوجوانـان مورد استفاده قرار می‌گیرد(۲). مشخص شده اسـت کـه ایـن ترکیبـات دارای اثـرات سـمی بـر سیسـتم عصـبی مرکـزی هسـتند. مصـرف مکـرر مـت آمفتـامین سـبب آسـیب بـه پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک و سـروتونرژیک در نـواحی مختلـف مغـز مـی‌شـود. اخـتلال در حافظـه و یـادگیری، اضطراب و افسردگی و نیز اختلالات حرکتی نظیـر بیمـاری پارکینسون از جمله اثرات سمی این دارو بر سیسـتم عصـبی هستند. علاوه بر این، شواهد نشان می دهد که ایـن ترکیـب می‌تواند باعث اسکیزوفرنی، اختلالات شـناختی و حرکتـی در برخـی از مصـرف‌کننـدگان شـود(۳). علیـرغم عـوارض مخرب ایجاد شده توسط مـت‌آمفتـامین، مکانیسـم اثـر ایـن مـاده هنـوز شناسـایی نشـده و چـالش بزرگـی جهـت راهکارهای درمانی به وجود آورده است. مت‌آمفتـامین بـه چهـار صـورت خوراکـی، استنشـاقی، تزریقـی و تدخینـی (دود کردنـی) مـورد سـوء مصرف قـرار می‌گیـرد(۳).

مت‌آمفتامین از طریق تولید رادیکال‌های آزاد، القاء و راه‌اندازی آبشارهای آپوپتوزی وابسته بـه میتوکنـدری سبب مرگ نورون‌ها می‌شود. از طرفـی، اثـرات سـمیت عصبی مت‌آمفتامین با کاهش نوروژنز در هیپوکامپ نیز در ایجاد اختلالات شناختی پایدار نقش دارند. به همـین دلیـل در حـال حاضـر و در بهتـرین شـرایط و تحـت مناسب‌ترین روش های درمانی هم بیش‌تر معتادان ۶ مـاه بعد از ترک، دوباره به چرخهٔ اعتیـاد بازگشـته و درصـد باقیمانـده هـم در یکـی‌دو سـال آینـده بـه ایـن چرخـه بازخواهند گشت. در چندین مطالعه گزارش شده اسـت که سازوکار نوروتوکسیکی مت‌آمفتامین شامل اسـترس اکسیداتیو، رادیکال‌های آزاد و سیتوکین‌هـای التهـابی و مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های عصبی است(۴، ۵).

زردچوبه، به دلیل غنی بودن از ترکیب شیمیایی بـه نـام کورکـومین باعـث بهبـود مقاومـت بـه انسـولین در بیماران دیابتی، خنثی شـدن انسـولین اضـافی خـون و در نتیجه، جلـوگیری از خسـتگی ناشـی از کـاهش گلـوکز خـون و کـاهش اشـتها و وزن مـی‌شـود و آثـار فارمـاککولوژیکی متعـددی مثـل اثـر آنتـی اکسـیدانی، ضـدالتهابی، حفاظـت عصـبی و افـزایش حافظـه دارد. پیپرین هم به عنـوان اصـلی تـرین آلکالوئیـد موجـود در فلفل سیاه یک ترکیب آنتی اکسیدانی است کـه از میـوهٔ گیاه فلفل سیاه استخراج مـی‌شـود. پیپـرین دارای اثـرات تعـدیل‌کننـدهٔ ایمنـی، آنتـی‌اکسـیدانی، ضـدالتهابی و ضدکارسینوژنیک است(۶، ۷). اثرات آنتـی اکسـیدانی و ضدالتهابی پیپرین در مطالعات متعددی گزارش و اثرات ضـدآپپتوز پیپـرین در بیمـاری هـای عصـبی ماننـد پارکینسون و آلزایمر به تفضیل شرح داده شده اسـت(۸). کورکـومین بـا مهـار مسـیر جـانوس کینـاز از طریـق جلوگیری از سوء کـارکرد میتوکنـدری‌هـا مـانع از بـین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در مدل موش‌هـای مبـتلا بـه پارکینسـون مـی‌شـود(۹، ۱۰). بـا توجـه بـه کـم بـودن عوارض جانبی و هزینهٔ پایین این دو ترکیـب گیـاهی بـا تهیـهٔ فرمولاسـیون‌هـای مناسـب جهـت افـزایش فـراهم زیستی همزمان آن ها، همراه با سایر داروها در آینـده‌ای نزدیک می‌توان به یک روش درمانی مناسب و مـؤثر بـر پایـهٔ گیـاهی در پیشـگیری و درمـان بیمـاری‌هـا دسـت یافـت(۱۱، ۱۲). اسـتفاده از فنـاوری نـانو هـم بـه‌منظـور فرمولاسیون نانوذرات پیپـرین‌کورکـومین و ریزپوشـانی آن در ماتریکس‌های لیپیدی و استفاده از نانومیسـل‌هـای حاوی آن‌ها به شکل سورفاکتانت، بـه مـدل دارورسـانی جدیدی دست خواهیم یافت که اثرات ایـن دو ترکیـب را بهبود خواهد بخشید. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثر هم‌افزایی نانوپیپرین و نانوکورکومین بر اختلال رفتاری،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

یادگیری و حافظه در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از دوز سمی مت آمفتامین در موش سوری است.

مواد و روش‌ها

ترکیبات شیمیایی

در این مطالعه تجربی، مت‌آمفتامین، کورکومین و پیپرین از شرکت سیگما-آلدریچ (با خلوص بیش از ۸۰ درصد، سنت لوئیس) خریداری شدند. سایر مواد شیمیایی و حلال‌ها از شرکت مرک (دارمشتات، آلمان) خریداری شدند.

تهیهٔ نانومیسل‌های حاوی کورکومین و پیپرین

نانوذرات کورکومین و پیپرین مطابق با روش استخری و همکاران در سال (۲۰۱۹) با اصلاحات جزئی تهیه شد(۱۳). کورکومین و پیپرین به‌دست آمده در حامل پلی‌سوربات ۸۰ روغن سویا و آلفا-توکوفرول حل شد. سپس، اسید آسکوربیک محلول در آب به آن اضافه شد. ویژگی‌های مورفولوژیکی نانومیسل‌ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری تعیین شد (جدول شماره ۱).

حیوانات آزمایشگاهی و شرایط نگه‌داری

در این مطالعه، از موش‌های سوری در ۱۳ گروه ۸ تایی با وزن تقریبی ۲۰ تا ۲۵ گرم استفاده شد که از لانهٔ حیوانات دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شدند و در شرایط مناسب کنترل شده (دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد؛ چرخه‌های تاریکی/روشنایی ۱۲ ساعته) نگهداری و همگی با آب و غذای معمولی تغذیه شدند. تمامی دستورالعمل‌های آزمایشی توسط کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران (با کد اخلاق: IR-IR.MAZUMS.AEC.1401.007) تأیید شدند.

گروه‌های مورد آزمایش

در این مطالعه، ۱۰۴ موش صحرایی نر بالغ به ۱۳ گروه (n=۸) ، گروه کنترل (نرمال سالین)، گروه دریافت کنندهٔ مت آمفتامین (6 mg/kg)، گروه دریافت کنندهٔ کورکومین (100 mg/kg)، گروه دریافت کنندهٔ نانوکورکومین (60 mg/kg)، گروه دریافت کنندهٔ پیپرین (40 mg/kg)، گروه دریافت کنندهٔ نانوپیپرین (40 mg/kg)، گروه دریافت کنندهٔ مت آمفتامین (6 mg/kg) + کورکومین (100 mg/kg)، گروه دریافت کنندهٔ مت آمفتامین (6 mg/kg) + نانوکورکومین (60 mg/kg)، گروه دریافت کنندهٔ مت آمفتامین (6 mg/kg)+ پیپرین (40 mg/kg)، گروه دریافت کنندهٔ مت آمفتامین (6 mg/kg)+ نانوپیپرین (40 mg/kg)، گروه دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین (6 mg/kg)+ نانوکورکومین (20 mg/kg) + نانوپیپرین (10 mg/kg)، گروه دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین (6 mg/kg) + نانوکورکومین (40 mg/kg) + نانوپیپرین (20 mg/kg) و گروه دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین (6 mg/kg)+ نانوکورکومین (60 mg/kg) + نانوپیپرین (40 mg/kg)، تقسیم شدند. در این مطالعه پیپرین، نانوپیپرین، کورکومین، نانوکورکومین و مت‌آمفتامین به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تجویز شدند. دستوالعمل مطالعهٔ حیوانی و دوزهای منتخب بر اساس مطالعات قبلی با کمی تغییر تعیین شدند(۱۴، ۱۵).

استخراج میتوکندری از بافت مغز

پس از همگن‌سازی و سانتریفیوژ بافت‌های تازهٔ مغز، میتوکندری‌ها جدا شدند. به طور خلاصه، بافت‌ها برداشته شده و در محلول مانیتول سرد (۲۲۵ میلی‌مولار) چرخ شدند و سپس طبق روش استخری و همکاران (۲۰۱۸)، همگن‌سازی و سانتریفیوژ (با شتاب گرانشی ۱۵۰۰ دور در دقیقه (rpm)، ۱۰ دقیقه) در دمای ۴ درجهٔ سانتی گراد انجام شد(۱۳).

آزمون‌های رفتاری ارزیابی حافظه و یادگیری

آزمون معمای آبی موریس، مطابق با روش هادیزاده-بزاز (۲۰۲۱) انجام شد. عملکرد حیوان از طریق یک دوربین مدار بسته که متصل به سقف بالای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

ماز است به کامپیوتر و نرم افزار مربوطه منتقل شده تا پارامترهای لازم ازجمله مدت زمان و مسافت طی شده تا یافتن سکو و هم‌چنین سرعت حرکت حیوان پس از آخرین تزریق دارو ارزیابی شد. موش‌ها به مدت ۲ روز متوالی در ۴ آزمایش با فواصل ۳۰ ثانیه آموزش داده شدند تا یک سکوی پنهان در زیر آب را پیدا کنند. در روز اوّل، یادگیری فضایی حیوانات بررسی شد. در ادامه، تست پروب برای بررسی حافظهٔ فضایی موش‌ها انجام شد(۱۵). سپس، مغز موش‌ها برای سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو جدا شد.

اندازه‌گیری پارامترهای استرس اکسیداتیو

سنجش پروتئین

غلظت پروتئین در میتوکندری با روش برادفورد اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه، پس از آماده‌سازی و افزودن معرف‌ها در فواصل زمانی ۱۰ دقیقه تا ۱ ساعت، جذب نوری در طول موج ۵۹۵ نانومتر در مقابل نمونهٔ شاهد خوانده شد. غلظت پروتئین از منحنی استاندارد تعیین شد(۱۶).

سنجش پراکسیداسیون لیپیدی

پراکسیداسیون لیپیدی با روش اسید تیوباربیتوریک اندازه‌گیری شد. ۰/۲ میلی‌لیتر از سوسپانسیون بافتی به ۰/۱ میلی‌لیتر معرف اسید تیوباربیتوریک شامل ۰/۵ HCl نرمال، ۱۵ درصد اسید تری‌کلرواستیک و ۰/۳ درصد اسید تیوباربیتوریک اضافه و خوب مخلوط و به مدت ۳۰ دقیقه در حمام آب گرم انکوبه شد. لایه N-بوتانل برای اندازه‌گیری در طول موج ۵۳۲ نانومتر جدا شده و مقدار مواد واکنش دهنده اسید تیوباربیتوریک از منحنی استاندارد محاسبه شد(۱۷).

سنجش گلوتاتیون

گلوتاتیون با استفاده از روش المن (DTNB، ′۵، ۵-دیتیوبیس (۲-نیتروبنزوئیک اسید) مشابه با مطالعه وانگ اندازه‌گیری شد. غلظت گلوتاتیون آزاد در محلول نمونه فیلتر شده با استفاده از معرف المن واکنش داده شده با گروه تیول گلوتاتیون همراه با طیف‌سنجی UV-Vis در طول موج ۴۱۲ نانومتر تعیین شد(۱۸).

سنجش پروتئین کربونیل

محتوای پروتئین کربونیل با استفاده از معرف ۲، ۴-دی نیتروفنیل هیدرازین اندازه‌گیری شد. پس از آماده‌سازی و افزودن معرف‌ها، جذب در محلول رویی در طول موج ۳۶۰ نانومتر اندازه‌گیری و محتوای کربونیل با استفاده از ضرایب مولی مربوطه تعیین شد(۱۹).

سنجش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)

سطوح ROS با استفاده از معرف DCFH-DA اندازه‌گیری شد. بعد از تعیین پروتئین، ۲۰ میکرولیتر DCFH-DA به ۲۰۰۰ میکرولیتر از نمونه اضافه و در ۴ درجهٔ سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه نگهداری شد. سپس، شدت فلوروسانس با دستگاه فلورومتری با طول موج تحریک ۴۸۵ و نشر ۵۲۵ نانومتر اندازه‌گیری شد(۲۰).

سنجش عملکرد میتوکندری

فعالیت سوکسینات‌دهیدروژناز به عنوان شاخص عملکرد میتوکندری با استفاده از روش MTT اندازه‌گیری شد. یک میلی‌لیتر از مخلوط میتوکندری جدا شده با افزودن محلول MTT (نمک زردرنگ ترازولیوم محلول در آب (۰/۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) به محیط به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی گراد انکوبه شد. پس از زمان انکوباسیون، محلول به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از سانتریفیوژ، مایع رویی دور ریخته و بافر به لوله‌ها اضافه شد و دوباره تحت شرایط قبلی سانتریفیوژ گردید. در نهایت، دی متیل سولفوکسید به کریستال‌های بنفش فورمازان اضافه و نمونه تکان داده شد تا به خوبی حل شود. ۱۰۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

میکرولیتر از محلول بنفش را به چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای منتقل کرده و جذب را با دستگاه پلیت ریدر در طول موج ۵۸۷ نانومتر اندازه‌گیری شد(۲۱).

آنالیز آماری

تحلیل داده‌ها با استفاده از نسخهٔ ۶ نرم افزار آمار GraphPad Prismانجام شد. برای ارزیابی تفاوت بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن از آزمون‌های تعقیبی توکی و تحلیل واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. نتایج به صورت میانگین (±) انحراف معیار ارائه شدند. حد معنی‌داری (P<۰/۰۵) تعریف شد.

یافته‌ها

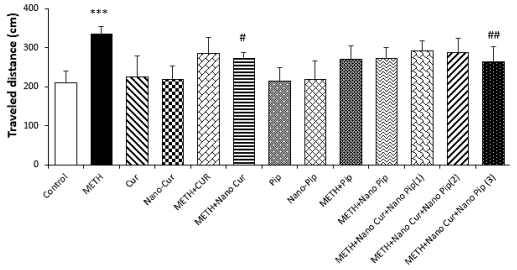
اندازهٔ ذرات، شاخص پراکندگی، پتانسیل زتا و راندمان ریزپوشانی نانومیسل‌ها کورکومین و پیپرین در این ساختارها در درون میسل‌ها جای گرفتند و نتایج آنالیز پراکندگی نور دینامیکی (DLS) نشان داد که میانگین اندازه ذرات در حدود ۱۰ نانومتر با شاخص پراکندگی (PDI< 0.2) است که حاکی از توزیع مناسب نانوساختاری این نمونه‌ها بود.

جدول شماره ۱: اندازهٔ ذرات، شاخص پراکندگی، پتانسیل زتا و راندمان ریزپوشانی نانومیسل‌های کورکومین و پیپرین

	ابعاد (نانومتر)	شاخص پراکندگی	پتانسیل زتا (میلی ولت)	کارآیی ریزپوشانی سازی (درصد)
نانومیسل های پیپرین	۲۷۰	۰/۱۷۵	-۶/۴۳	۹۲/۱۶
نانومیسل های کورکومین	۱۰	۰/۲	-۹۱/۲	۹۱/۲

میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو

مسافت طی شده برای رسیدن به سکو بین موش‌های موجود در گروه‌های شاهد و تحت تیمار پس از ۳۰ دقیقه ارزیابی شد. نتایج آزمایش تست ماز آبی موریس در روزهای آزمایش نشان داد که میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه‌ها تفاوت معناداری داشت. مدت‌زمان صرف شده برای رسیدن به سکو در موش‌های گروه دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافت (P <۰/۰۰۱). مدت‌زمان‌های موردنیاز برای آزمایش هم نشان داد که این پارامتر در موش‌های تیمار شده با نانوذرات کورکومین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و نانوذرات پیپرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (تصویر شماره ۱).



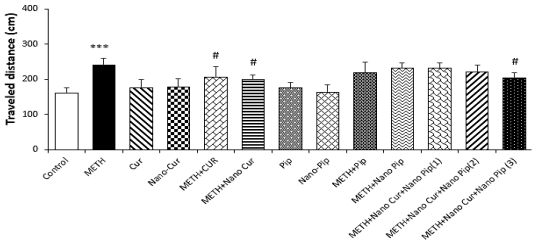
تصویرشماره ۱: مسافت طی شده در طی آزمون ماز آبی موریس جهت یافتن سکو در موش های دریافت‌کنندهٔ مت آمفتامین، کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارویی، داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه می باشد، CT (گروه کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، $P < 0.001$ *** : معنی داری نسبت به گروه کنترل، ## $P < 0.01$: معنی داری نسبت به گروه مت آمفتامین، $P < 0.05$ #: معنی‌داری نسبت به گروه مت آمفتامین

میانگین مسافت طی شده در مرحلهٔ دوّم

در موش‌های تیمار شده با مت‌آمفتامین، افزایش معنی‌داری در مدت‌زمان صرف شده برای یافتن سکو در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (P <۰/۰۱). هم‌چنین کاهش معنی‌داری در زمان سپری شده در موش‌های تیمار شده با مت‌آمفتامین + کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، نانوذرات کورکومین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + مت‌آمفتامین، مت‌آمفتامین + نانوذرات کورکومین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + نانوذرات پیپرین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

(۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و مت‌آمفتامین + نانوذرات کورکومین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + نانوذرات پیپرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه مت‌آمفتامین مشاهده شد (به ترتیب، در سطوح آماری P <۰/۰۵، P <۰/۰۵ و P <۰/۰۱) (تصویر شماره ۲).



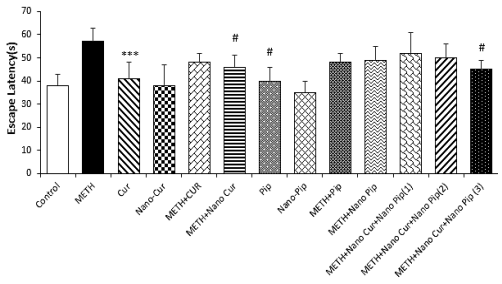
تصویر شماره ۲: میزان مسافت طی شده در ماز آبی موریس جهت یافتن سکو توسط موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین در مرحلهٔ دوّم آزمایش، داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه می باشد، CT (گروه کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، P < 0.001 ***: معنی داری نسبت به گروه کنترل، P < 0.01 ##: معنی داری نسبت به گروه مت آمفتامین، P < 0.05 #: معنی داری نسبت به گروه مت آمفتامین

میانگین مدت زمان سپری شده

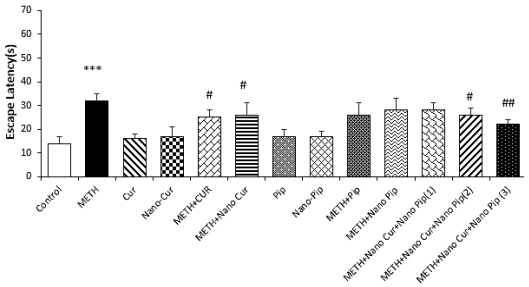
موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، زمان بیش‌تری را نسبت به گروه کنترل برای یافتن سکو سپری کردند که حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار در میان گروه‌های مت‌آمفتامین و کنترل (P <۰/۰۰۱) داشت (تصویر شماره ۳).

میانگین مدت‌زمان سپری‌شده در موش‌های دریافت کنندهٔ مت‌آمفتامین، کورکومین و پیپرین در مرحلهٔ دوّم آزمایش ماز آبی موریس

افزایش معنی‌داری (P <۰/۰۰۱) در مدت زمان سپری شده جهت یافتن سکو در گروه های دریافت کنندهٔ مت‌آمفتامین نسبت به گروه کنترل گزارش شد. کاهش معنی‌داری در مدت زمان سپری شده در موش‌های دریافت کنندهٔ مت‌آمفتامین + کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، مت‌آمفتامین + نانوکورکومین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، مت‌آمفتامین+ نانوکورکومین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + نانوپیپرین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و مت‌آمفتامین + نانوکورکومین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + نانوپیپرین (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین مشاهده شد (به ترتیب: P <۰/۰۵، P <۰/۰۵ و P <۰/۰۱ (تصویر شماره ۴).



تصویر شماره ۳: مدت‌زمان سپری شده در آزمایش ماز آبی موریس جهت یافتن سکو توسط موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین در مرحلل اوّل آزمایش، داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه می باشد، CT (گروه کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، P < 0.001 ***: معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، P < 0.01 ##: معنی داری نسبت به گروه مت آمفتامین، P < 0.05 #: معنی داری نسبت به گروه مت آمفتامین

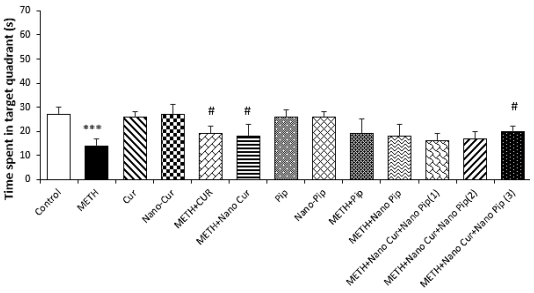


تصویر شماره ٤: مدت‌زمان سپری شده در ماز آبی موریس جهت یافتن سکو توسط موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین در مرحلهٔ دوّم آزمایش، داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه می باشد، CT (گروه کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، P < 0.001 ***: معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، P < 0.01 ##: معنی داری نسبت به گروه مت آمفتامین، P < 0.05 #: معنی‌داری نسبت به گروه مت آمفتامین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

اثر مت‌آمفتامین، کورکومین و پیپرین بر حافظهٔ کوتاه مدت در آزمایش پروب

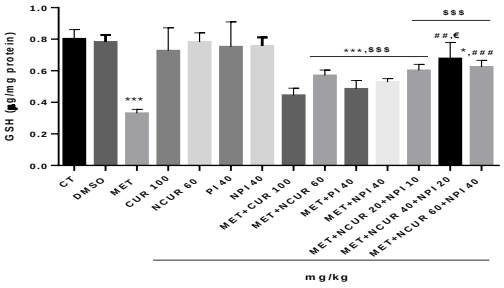
آزمایش پروب به منظور ارزیابی اثرات مت‌آمفتامین، کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین بر حافظهٔ کوتاه‌مدت انجام شد. نتایج این آزمون نشان داد که در گروه دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، میانگین زمان شنا در چارک هدف به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه کنترل بود (P <۰/۰۰۱) (تصویر شماره ۵).



تصویر شماره ۵: اثر مت‌آمفتامین، کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین بر حافظهٔ کوتاه‌مدت در آزمایش پروب در مدل ماز آبی موریس، داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه می باشد، CT (گروه کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، P < 0.001 ***: معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، P ## < 0.01: معنی‌داری نسبت به گروه مت آمفتامین، P < 0.05 #: معنی‌داری نسبت به گروه مت آمفتامین

شاخص‌های استرس اکسیداتیو

گلوتاتیون یکی از مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های دفاع غیرآنزیمی است که نقش مهمی را در خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن تولیدی در میتوکندری ایفا می‌کند(۱۴). نتایج نشان از کاهش معنی‌دار سطح گلوتاتیون در گروه‌های تیمار شده با کورکومین و پیپرین در مقایسه با گروه شاهد داشت (P <۰/۰۰۱). هم‌چنین، افزایش معنی‌داری (P <۰/۰۰۱) در سطح گلوتاتیون در موش‌های تیمارشده با نانوذرات کورکومین و پیپرین در دوزهای مختلف در مقایسه با موش‌های تیمار شده با مت‌آمفتامین مشاهده شد (تصویر شماره ۶).

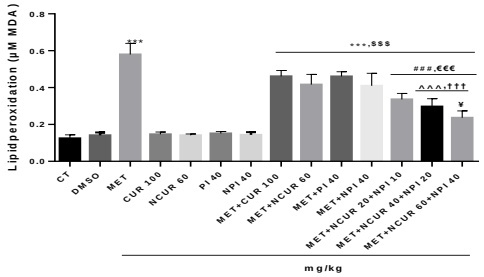


تصویر شماره ۶: اثر کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین در دوزهای مختلف بر میزان گلوتاتیون در موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، داده ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه (۸ تایی) می باشد، CT (کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، P < 0.001 ***: معناداری نسبت به گروه کنترل، P < 0.001 $$$: معناداری نسبت به گروه MET، P < 0.001 ###: معنی‌داری نسبت به گروه MET +CUR 100، P < 0.01 ##: معنی‌داری نسبت به گروه CUR 100+MET، P < 0.05 £: معناداری نسبت به گروه PI 40 + MET

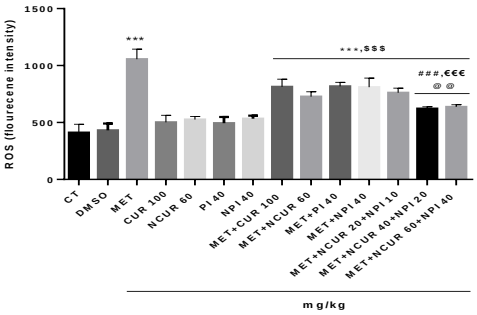
پراکسیداسیون لیپید معمولاً روی اسیدهای چرب غیراشباع تشکیل شده و محصول نهایی آن آلدهیدهای فعال مانند مالون‌دی‌آلدهید است(۲۲). افزایش قابل توجهی در سطح مالون‌دی‌آلدهید در گروه تحت تیمار با مت‌آمفتامین در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (P <۰/۰۰۱) (تصویر شماره ۷). بعلاوه، کاهش معنی‌داری (P <۰/۰۰۱) در سطح مالون‌دی‌آلدهید در موش‌های تحت درمان با مت‌آمفتامین + نانوذرات کورکومین و پیپرین در مقایسه با گروه‌های تحت تیمار با هریک از این ترکیبات به تنهایی مشاهده شد.

افزایش معنی‌داری در تولید گونه‌های اکسیژن آزاد در گروه‌های تحت تیمار با مت‌آمفتامین در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (p<۰,۰۰۱). کاهش معنی‌داری در شکل‌گیری ROS در گروه های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین + نانوکورکومین (۴۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + نانوپیپرین (۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مشاهده شد که دارای اختلاف معنی‌داری در مقایسه با گروه مت‌آمفتامین + کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و پیپرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بود (P <۰/۰۰۱) (تصویر شماره ۸).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

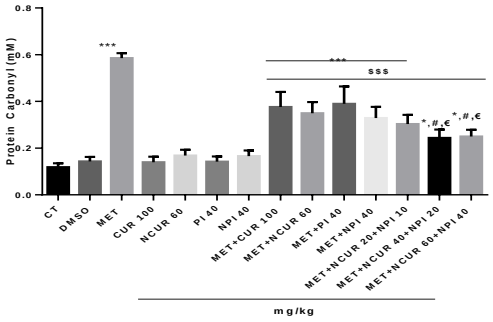


تصویر شماره ۷: اثر کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین بر میزان مالون‌دی‌آلدهید، داده ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه (۸ تایی) می باشد، CT (کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، $P < 0.001$ ***: معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، $P < 0.001$ $^{\$\$\$}$: معنی‌داری نسبت به گروه MET، P ### < 0.001: معنی‌داری نسبت به گروهMET + CUR 100، P ## < 0.01: معنی‌داری نسبت به گروهMET +CUR 100، $P < 0.05$ $^{€}$: معنی‌داری نسبت به گروهMET + PI 40



تصویر شماره ۸: اثر کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین در دوزهای مختلف بر سطح ROS در موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، داده ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه (۸ تایی) می باشد، CT (کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، $P < 0.001$ ***: معنی داری نسبت به گروه کنترل، $P < 0.001$ $^{\$\$\$}$: معنی‌داری نسبت به گروهMET، P ### < 0.001: معنی‌داری نسبت به گروهMET + CUR 100، P ## < 0.01: معنی‌داری نسبت به گروهMET +CUR 100، $P < 0.05$ $^{€}$: معنی‌داری نسبت به گروهMET + PI 40

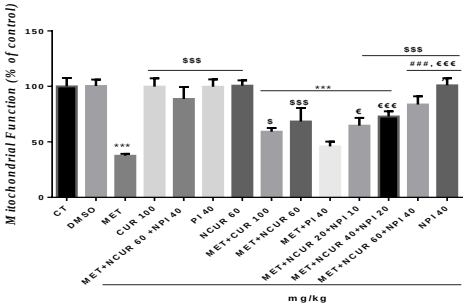
نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که میزان شکل‌گیری پروتئین کربونیل در موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، مت‌آمفتامین + کورکومین و نانوکورکومین، مت‌آمفتامین+ پیپرین و نانوپیپرین و گروه‌های تیمار شده با مت‌آمفتامین+نانوکورکومین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)+ نانوپیپرین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به میزان قابل‌توجهی افزایش یافت که نسبت به گروه کنترل دارای تفاوت معنی‌داری بودند (۰/۰۰۱> P). هم‌چنین افزایش معنی‌داری (**P** <۰/۰۵) در گروه‌های تحت تیمار با مت‌آمفتامین+نانوکورکومین (۴۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)+ نانوپیپرین (۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل در سطوح پروتئین کربونیل مشاهده شد (تصویر شماره ۹).



تصویر شماره ۹: اثر کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین در دوزهای مختلف بر شکل‌گیری پروتئین کربونیل در موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه (۸ تایی) می‌باشد، CT (کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، $P < 0.001$ ***: معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، $P < 0.001$ $^{\$\$\$}$: معنی‌داری نسبت به گروه MET، P ### < 0.001: معنی‌داری نسبت به گروهMET + CUR 100، P ## < 0.01: معنی‌داری نسبت به گروهMET +CUR 100، $P < 0.05$ $^{€}$: معنی‌داری نسبت به گروهMET + PI 40

اساس آزمایش MTT مبتنی بر فعالیت، سلامت میتوکندری و تعیین میزان زنده‌مانی سلول‌ها انجام می‌شود. این آزمون، یکی از روش‌های آزمایش سمّیت سلولی و عملکرد میتوکندری در سنجش میزان مرگ سلولی است(۲۰، ۲۱). افزایش معنی‌داری در عملکرد میتوکندری موش‌های تحت درمان با پیپرین و کورکومین در مقایسه با موش‌های کنترل مشاهده شد (P <۰/۰۰۱) (تصویر شماره ۱۰).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]



تصویر شماره ۱۰: اثر کورکومین، نانوکورکومین، پیپرین و نانوپیپرین در دوز های مختلف بر عملکرد میتوکندریایی در موش‌های دریافت‌کنندهٔ مت‌آمفتامین، داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار در هر گروه (۸ تایی) می‌باشد، CT(کنترل)، MET (مت آمفتامین)، CUR (کورکومین)، NCUR (نانوکورکومین)، PI (پیپرین)، NPI (نانوپیپرین)، $P < 0.001$ ***: معناداری نسبت به گروه کنترل، $P < 0.001$ $^{\$\$\$}$: معناداری نسبت به گروهMET، P ### < 0.001: معنی‌داری نسبت به گروهCUR 100 + MET، P ## < 0.01: معنی‌داری نسبت به گروهCUR 100+ MET، $P < 0.05$ €: معنی‌داری نسبت به گروه METPI 40

بحث

در مطالعهٔ حاضر، تأثیر هم‌افزایی نانوپیپرین و نانوکورکومین (در دوزهای مختلف) بر شاخص‌هایی چون یادگیری، حافظهٔ کوتاه‌مدت و پارامترهای استرس اکسیداتیو ناشی از تزریق مت‌آمفتامین (با دوز ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در موش سوری ارزیابی شد. آنالیز داده‌های حاصل از تست ماز آبی موریس نشان داد که مت‌آمفتامین باعث کاهش معنی‌دار یادگیری و حافظهٔ کوتاه‌مدت در موش‌ها در مقایسه با گروه کنترل شد. تزریق نانوکورکومین و نانوپیپرین به طور قابل‌توجهی باعث بهبود وضعیت سیستم آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی گلوتاتیون و کاهش اثرات آسیب‌زای استرس اکسیداتیو حاصل از مت‌آمفتامین در موش‌ها شد.

در همین راستا، Potula و همکاران (۲۰۱۰) اظهار داشتند که تیمار لنفوسیت‌های T با مت‌آمفتامین منجر به افزایش سطح کلسیم درون سلولی و متعاقباً افزایش تولید ROS می‌شود. آن ها برای اولین بار نشان دادند که مت‌آمفتامین، تحرک کلسیم درون‌سلولی را در لنفوسیت‌های T تغییر داده و منجر به تولید آتی گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود که در ارتباط با آسیب میتوکندریایی است و منجر به ناتوانی در عملکرد لنفوسیت‌های T می‌شود(۱۱).

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل‌توجهی در تعیین اثرات محافظتی سیستم ایمنی با استفاده از نانوساختارهای گیاهی از جمله ترکیباتی چون کورکومین و پیپرین در برابر سموم مختلف حاصل شده است. در همین راستا، هادی‌زاده-بزاز و همکاران (۲۰۲۱) اقدام به ارزیابی تأثیر تیمار با کورکومین بر آسیب ناشی از سمیت عصبی مرتبط با دریافت مت-آمفتامین نمودند. در این پژوهش همچنین، مکانیسم‌های اساسی سمیت عصبی ناشی از مت‌آمفتامین و همچنین اثر محافظتی آن مورد ارزیابی قرار گرفت. آن ها نتیجه گرفتند که کورکومین به دلیل اثر آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود می‌تواند از مرگ سلول‌های عصبی و التهاب پس از سمّیت عصبی ناشی از مت‌آمفتامین جلوگیری کند(۱۵). در مطالعه‌ای دیگر با استفاده از آزمون ماز آبی موریس نشان داده شد که پیش-تیمار با پیپرین باعث بهبود اختلال حافظهٔ فضایی ناشی از تزریق لیزولسیتین در هیپوکمپ موش‌های صحرائی خواهد شد(۲۳). هم‌چنین، در مطالعات گذشته تأیید شد که مصرف کورکومین موجب کاهش اختلال در توان یادگیری و حافظهٔ فضایی ناشی از مصرف افراطی اتانول در موش‌های صحرائی گردید(۲۴). به نظر می‌رسد اثرات منفی تزریق مت‌آمفتامین بر حافظه و توانایی یادگیری موش‌ها به دلیل افزایش بار اکسیداتیو است که منجر به آسیب برگشت‌ناپذیر به مغز و سلول‌های عصبی می‌شود. تولید بیش از حد ظرفیت آنتی‌اکسیدانی گونه‌های اکسیژن آزاد در نهایت منجر به بروز آسیب به درشت ساختارهایی چون لیپیدهای غشایی، پروتئین‌های ضروری و نوکلئوتیدها می‌شود. استرس اکسیداتیو با افزایش تولید ROS یا کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی تشدید می‌شود. سلول‌های سیستم عصبی مرکزی سرشار از اکسیژن و غنی از پلی‌اسیدهای چرب غیراشباع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

هستند، بنابراین نورون‌ها به طور ویژه در برابر پراکسیداسیون لیپید حساس هستند(۲۵). با این حال، تلاش‌ها برای درک مکانیسم دقیق استرس اکسیداتیو ناشی از دریافت مت‌آمفتامین در تشدید اختلال عملکرد سلولی ادامه دارد.

در مطالعه حاضر نشان داده شد که اثر هم‌افزایی دو ترکیب آنتی‌اکسیدانی کورکومین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و پیپرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در ابعاد نانو منجر به تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی می‌شود. تحت این شرایط، آن‌ها قادر به تداوم تولید رادیکال و شروع اصلاح اکسیداتیو پروتئین‌ها (G13) نیستند. به نظر می‌رسد اثرات منفی تزریق مت‌آمفتامین بر حافظه و یادگیری از طریق افزایش بار اکسیداتیو باشد که به صدمات جبران ناپذیری به مغز و سلول های عصبی منتهی می‌گردد(۲۶). هنگامی که تولید گونه‌های فعال اکسیژن از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی تجاوز کند، استرس اکسیداتیو روی می‌دهد که در نهایت منجر به آسیب به ماکرومولکول‌هایی نظیر لیپیدهای غشایی، پروتئین‌های ضروری و نوکلئوتیدها می‌گردد. استرس اکسیداتیو با افزایش تولید ROS و یا با کاهش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی تشدید می‌شود. مصرف اکسیژن در سلول‌های سیستم عصبی مرکزی بالا است و آن ها غنی از پلی اسیدهای چرب غیراشباع می باشند. بنابراین، نورون‌ها به طور مشخص نسبت به پروکسیداسیون لیپیدی حساس هستند(۲۷).

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که تزریق مت‌آمفتامین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث سمیّت سلولی و تغییر وضعیت استرس اکسیداتیو در موش‌ها شد. در موش‌های تحت تیمار با مت‌آمفتامین، افزایش قابل توجهی در شاخص‌های استرس اکسیداتیو (مالون دی آلدهید، پروتئین کربونیل و سطوح ROS) همراه با کاهش معنادار در محتوای پروتئین گلوتاتیون و عملکرد میتوکندریایی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. این تغییرات با اثرات مستقیم سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی ناشی از مت‌آمفتامین بر میتوکندری سلول‌های مغزی همراه خواهد بود.

کورکومین، یک جاذب قوی رادیکال‌های آزاد با خواص آنتی‌اکسیدانی مؤثر است. به نظر می‌رسد اثرات قابل توجهی در کاهش آسیب اکسیداتیو دارد. Ryskalin و همکاران (۲۰۲۱)، اثرات محافظت عصبی کورکومین را در سمیت ناشی از مت‌آمفتامین ارزیابی کردند. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که کورکومین با تقویت اتوفاژی، اثرات عصبی ناشی از مت‌آمفتامین را خنثی می‌کند(۱۲).

مطالعهٔ حاضر شواهدی را در تأیید اثر مفید تجویز نانوذرات کورکومین و پیپرین بر کاهش اختلالات حافظهٔ فضایی پس از سمیت عصبی با مت‌آمفتامین ارائه داد. یافته‌های به‌دست آمده با سایر نتایج اختلالات عصبی در مدل‌های حیوانی سازگار است و نشان می‌دهد که نانو ذرات کورکومین و پیپرین قادر به کاهش آسیب بافت مغز و همچنین اختلالات شناختی هستند(۲۶، ۲۷). فرمولاسیون نانو می‌تواند نفوذپذیری سلولی را به طور قابل توجهی افزایش دهد و اثرات محافظتی بیش‌تری را در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و درون تنی (in vivo) نشان دهد(۲۶). بهترین نتایج در بهبود عملکرد میتوکندری با کمک اثر هم‌افزایی نانوذرات کورکومین و پیپرین به دست آمد. محققان اظهار داشتند که کورکومین و نانوذرات آن با تعدیل استرس اکسیداتیو، التهاب و مسیر پیام رسانی Akt/GSK-3β، سمیت عصبی ناشی از مس را کاهش می‌دهند(۲۷، ۲۸). آن ها نتیجه گرفتند که اثر محافظت عصبی نانوذرات کورکومین در مقایسه با شکل طبیعی آن قوی‌تر است که می‌توان آن را به خواص بهبود یافتهٔ کورکومین نسبت داد. علاقهٔ فزاینده‌ای نسبت به کارآزمایی‌های پیش‌بالینی و بالینی وجود دارد که اثرات ضد افسردگی و ضد اضطرابی کورکومین و پیپرین را در راستای بهبود سلامت روان مورد ارزیابی و پایش قرار می‌دهند. در این راستا، لوپرستی (۲۰۲۲)، اقدام به ارزیابی کارآزمایی‌های آزمایشگاهی در دو مدل حیوانی و انسانی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

در زمینهٔ پایش اثرات کورکومین در درمان افسردگی یا علائم ناشی از آن نمود. تغییرات در غلظت و فعالیت انتقال دهنده‌های عصبی، اثرات ضد التهابی، سطوح پایین‌تر مالون دی آلدهید، پروتئین کربونیل، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش فعالیت پاکسازی ROS از جمله مکانیسم‌های مؤثر در استفاده از کورکومین برای بهبود سلامت سیستم عصبی بود(۲۹، ۳۰).

در این مطالعه هم، اثرات هم‌افزایی نانوذرات کورکومین و پیپرین در دو دوز ۶۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممکن است به دلیل بروز بهتر اثرات آنتی‌اکسیدانی معنی‌دار بود، بنابراین نتیجه گرفته شد که نانوذرات کورکومین و پیپرین از طریق کاهش استرس اکسیداتیو با فعالیت‌های مهار رادیکال‌های آزاد، اختلالات یادگیری و حافظهٔ فضایی ناشی از مواجهه با مت‌آمفتامین را کاهش می‌دهند.

در مطالعهٔ حاضر، نشان داده شد که مت‌آمفتامین باعث تغییر در یادگیری، اختلالات حافظهٔ فضایی و آسیب اکسیداتیو در موش‌ها و منجر به تولید آتی ROS می‌شود که با آسیب میتوکندریایی همراه است. این مطالعه با هدف بررسی این موضوع انجام شد که آیا تجویز همزمان کورکومین و پیپرین می‌تواند به‌طور بالقوه اثر پیشگیرانه‌ای بر اختلالات یادگیری فضایی و حافظه ناشی از مت‌آمفتامین داشته باشد؟ اولین مجموعه از یافته‌ها نشان‌دهندهٔ اثر مهاری قابل توجه این نوع ترکیبات آنتی‌اکسیدانی به شکل نانوذرات بر بهبود اختلال یادگیری فضایی و از دست دادن حافظه ناشی از تزریق مت‌آمفتامین بود که در طول آزمایش‌های ماز آبی موریس مشاهده شد. به‌نظر می‌رسد اثرات محافظتی سلولی تزریق نانوذرات کورکومین و پیپرین به دلیل سازوکارهایی چون مهار استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد میتوکندری باشد. علاوه بر این، درمان با نانوذرات کورکومین و پیپرین اثرات پیشگیرانه و محافظتی مضاعفی بر سمیّت سلولی، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی ناشی از دریافت مت‌آمفتامین داشت. ترکیبی از نانوذرات کورکومین و پیپرین در این مطالعه منجر به کاهش قابل توجه نشانگرهای زیستی اکسیداتیو در مقایسه با اشکال طبیعی این دو ترکیب طبیعی شد. سطح گلوتاتیون و عملکرد میتوکندری موش بهبود یافت که می‌تواند نشان‌دهندهٔ اثرات هم‌افزایی موفق نانوذرات کورکومین و پیپرین باشد. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، می‌توان امیدوار به استفاده از اشکال نانودارویی کورکومین و پیپرین به‌عنوان یک درمان مؤثر در کاهش عوارض ناشی از مصرف مت‌آمفتامین بود، هرچند که نیازمند تحقیقات بیش‌تر در شناخت دقیق مکانیسم یا سازوکارهای مؤثر در عملکرد فارماکولوژیکی این دسته از ترکیبات گیاهی هست.

سپاسگزاری

از تمام کسانی که در انجام این مطالعه یاری رساندن تشکر می گردد. مؤلفان اظهار داشتند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند و همهٔ نویسندگان در تألیف مقاله مشارکت داشته و نسخهٔ نهایی آن را خوانده و تأیید کرده‌اند.

References

1. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2021). World drug report 2021. Retrieved from: https:// www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_1.pdf. Accessed 25 Aug 2021.
2. Daiwile AP, Jayanthi S, Cadet JL. Sex differences in methamphetamine use disorder perused from pre-clinical and clinical studies: Potential therapeutic impacts. Neurosci Biobehav Rev 2022;137: 104674 PMID: 35452744.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

3. Jayanthi S, Daiwile AP, Cadet JL. Neurotoxicity of methamphetamine: Main effects and mechanisms. Exp Neurol 2021;344: 113795 PMID: 34186102.
4. Shin EJ, Jeong JH, Hwang Y, Sharma N, Dang DK, Nguyen BT, et al. Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity as a model of Parkinson's disease. Arch Pharm Res 2021;44(7):668-688 PMID: 34286473.
5. Franke A, Koller G, Neumann S, Proebstl L, Manz K, Krause D, et al. Psychopathology and Attention Performance in Methamphetamine Users with ADHD Symptomology in Childhood. Int J Ment Health Addict 2021; 21: 1663-1678.
6. Narang JK, Dogra A, Kaur T, Narang RS, Singh AP. Antioxidants Against Neurological Disorders. Antioxidants: Nature's Defense Against Disease 2024; 285-367.
7. Thanos PK, Kim R, Delis F, Rocco MJ, Cho J, Volkow ND. Effects of chronic methamphetamine on psychomotor and cognitive functions and dopamine signaling in the brain. Behav Brain Res 2017; 320 282-290 PMID: 27993694.
8. Cao F, Gui SY, Gao X, Zhang W, Fu ZY, Tao LM, et al. Research progress of natural product-based nanomaterials for the treatment of inflammation-related diseases. Mater Design 2022;218(110686): 110686.
9. Daiwile AP, Sullivan P, Jayanthi S, Goldstein DS, Cadet JL. Sex-Specific Alterations in Dopamine Metabolism in the Brain after Methamphetamine Self-Administration. Int J Mol 2022; Sci 23(8): 4353 PMID: 35457170.
10. Fakharbad MJ, Moshiri M, Ommati MM, Talebi M, Etemad L. A review of basic to clinical studies of the association between hyperammonemia, methamphetamine. Naunyn-Schmiedeb Arch Pharmacol 2022 ;395(8):921-931 PMID: 35604430.
11. Potula R, Hawkins BJ, Cenna JM, Fan S, Dykstra H, Ramirez SH, etal. Methamphetamine causes mitrochondrial oxidative damage in human T lymphocytes leading to functional impairment. J Immunol 2010;185(5): 2867-2876 PMID: 20668216.
12. Ryskalin L, Puglisi-Allegra S, Lazzeri G, Biagioni F, Busceti CL, Balestrini L, et al. Neuroprotective effects of curcumin in methamphetamine-induced toxicity. Molecules 2021; 26(9): 2493 PMID: 33923340.
13. Estakhri MA, Shokrzadeh M, Jaafari MR,Karami M, Mohammadi H. Organ toxicity attenuation by nanomicelles containing curcuminoids: Comparing the protective effects on tissues oxidative damage induced by diazinon. Iran J Basic Med Sci 2019; 22(1) : 17-24.
14. Singh S, Kumar P. Neuroprotective potential of curcumin in combination with piperine against 6-hydroxy dopamine induced motor deficit and neurochemical alterations in rats. Inflammopharmacology 2017; 25(1): 69-79 PMID: 27853890.
15. Hadizadeh-Bazaz M, Vaezi G, Hojati V. Curcumin attenuates spatial memory impairment by anti-oxidative, anti-apoptosis, and anti-inflammatory mechanism against methamphetamine neurotoxicity in male Wistar rats: Histological and biochemical changes. Neurotoxicology 2021;84 :208-217 PMID: 33819551.
16. Pandey N, Budhathoki U. Protein determination through Bradford's method of Nepalese mushroom. Sci World J 2007;5(5): 85-88.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

17. Altomare A, Baron G, Gianazza E, Banfi C, Carini M, Aldini G. Lipid peroxidation derived reactive carbonyl species in free and conjugated forms as an index of lipid peroxidation: limits and perspectives. Redox Biol 2021; 42:101899.
18. Wang Y, Basdogan Y, Zhang T, Lankone RS, Wallace AN, Fairbrother DH,etal. Unveiling the synergistic role of oxygen functional groups in the graphene-mediated oxidation of glutathione. ACS Appl Mater Interfaces 2020;12(41) : 45753-45762 PMID: 32940454.
19. Nakamura A, Goto, S. Analysis of protein carbonyls with 2, 4-dinitrophenyl hydrazine and its antibodies by immunoblot in two-dimensional gel electrophoresis. J Biochem 1996; 119(4): 768-774.
20. Hayashi I, Morishita Y, Imai K, Nakamura M, Nakachi K, Hayashi T. High-throughput spectrophotometric assay of reactive oxygen species in serum. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 2007; 631(1) 55-61 PMID: 17499011.
21. Mohammadi-Bardbori A, Najibi A, Amirzadegan N, Gharibi R, Dashti A, Omidi M, Saeedi A.Coenzyme Q10 remarkably improves the bio-energetic function of rat liver mitochondria treated with statins. Eur J Pharmacol 2015;762: 270-274 PMID: 26007644.
22. Motaghinejad M, Motevalian M, Shabab B, Fatima S. Effects of acute doses of methylphenidate on inflammation and oxidative stress in isolated hippocampus and cerebral cortex of adult rats. J Neural Transm 2017; 124(1) 121-131 PMID: 27682635.
23. Calma ID, Persons AL, Napier TC. Mitochondrial function influences expression of methamphetamine-induced behavioral sensitization. Sci Rep 2021;11(1) ; 24529 PMID: 34972820.
24. Lopresti AL. Potential Role of Curcumin for the Treatment of Major Depressive Disorder. CNS Drugs 2022;36(2): 123-141 PMID: 35129813.
25. Sarawi WS, Alhusaini AM, Fadda LM , Alomar HA, Albaker AB, Aljrboa AS,etal. Curcumin and nano-curcumin mitigate copper neurotoxicity by modulating oxidative stress, inflammation, and akt/gsk-3β signaling. Molecules 2021; 26(18) 5591 PMID: 34577062.
26. Visentini FF, Perez AA, Ferrado JB,Deseta ML,Santiagoa LG. Bioactive Compounds: Encapsulation, Delivery, and Applications Using Albumins as Carriers. Biomolecules from Natural Sources: Advances and Applications 2022; 113-180.
27. Guo J, Cao X, Hu X, Li S, Wang J. The anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats. BMC Pharmacol Toxicol 2020; 21(1) : 62 PMID: 32811563.
28. Elnaggar YS, Etman SM, Abdelmonsif DA, Abdallah OY. Intranasal piperine-loaded chitosan nanoparticles as brain-targeted therapy in Alzheimer's disease: optimization, biological efficacy, and potential toxicity. J Pharm Sci 2015; 104(10) 3544-3556 PMID: 26147711.
29. Lopresti AL. Potential Role of Curcumin for the Treatment of Major Depressive Disorder. CNS Drugs 2022; 36(2):123-141 PMID: 35129813.
30. Patel M, Patel D, Shah U, Patel A, Ashish S, Nilay P,etal. Piperine: Medicinal, Analytical and Therapeutics Perspective. Curr Bioact Compd 2022; 18(1) (2022) 3-23.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]