

Mashhad University of  
Medical Sciences

Navid No

Journal homepage: <https://nmj.mums.ac.ir/>کمیته تحقیقات دانشجویی  
معاونت پژوهش و فناوری  
دانشگاه علوم پزشکی مشهد*Original Article*

## Investigation of cellular mechanisms and toxicity control of silica-hexamethyl tetraamine

Sam Torabi Goodarzi <sup>1</sup>, Reza Haddad <sup>2\*</sup>, Hossein Arzani <sup>3</sup>, Ali Kargar <sup>4</sup>,  
Omid Shirzad <sup>5</sup>

1. Master of Biochemistry, Research Center for Life & Health Sciences & Biotechnology of the Police, Directorate of Health, Rescue & Treatment, Police Headquarters, Tehran, Iran.

2. Associate Professor of Inorganic Chemistry, Police Sciences and Social Studies Institute, Tehran, Iran.

3. PhD in Medical Nanotechnology, Research Center for Life & Health Sciences & Biotechnology of the Police, Directorate of Health, Rescue & Treatment, Police Headquarter, Tehran, Iran.

4. PhD in Toxicology, Research Center for Life & Health Sciences & Biotechnology of the Police, Directorate of Health, Rescue & Treatment, Police Headquarters, Tehran, Iran.

5. Assistant Professor of Laboratory Science, Police Sciences and Social Studies Institute, Tehran, Iran.

Corresponding author: [Haddad.reza2009@yahoo.com](mailto:Haddad.reza2009@yahoo.com)

Received: 29 April 2026; Revised: 17 May 2026; Accepted: 17 June 2026

### Abstract

**Background and Aims:** Amphetamine abuse, as a highly addictive substance, is a global public health problem that leads to severe neurotoxicity, degeneration of dopaminergic neurons, and mitochondrial dysfunction. Mitochondria, as the energy-producing center of the cell, play a key role in the survival of neuronal cells. The present study aimed to design and synthesize silica nanoparticles containing hexamethylenetetraamine for potential application in preventing amphetamine-induced toxicity in neuronal cells.

**Materials and Methods:** The present study was a laboratory study conducted in the research laboratory of Behdad Farajah from December 2025 to April 2026 and was conducted in accordance with ethical principles. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism software version 9, and SPSS version 26, and all experiments were performed in at least three independent replications and in three separate wells. Nanopharmaceuticals were made by the sol-gel method. The average loaded drug was calculated with silica nanoparticles. The cytotoxicity was evaluated by the MTT method and oxidative stress assessment in cells from ROS.

**Results:** The hexamethyl tetraamine Nano medicine loaded in silica nanoparticles was suitable for cytotoxicity. Evaluation of oxidative stress was greatly reduced (P-value <0.0001), and the loading of hexamethylene tetraamine was 37.18%. SEM analysis and loading with FTIR showed the appropriate size and structure of the nanopharmaceutical.

**Conclusion:** The silica Nano medicine (20-40 nm) was associated with 37% loading, high release, reduced ROS, and a significant increase in cell viability.

**Keywords:** Amphetamine, Nano pharmaceutical, Celica, Neurotoxicity, Oxidative stress

**Cite this article as:** Torabi Goodarzi S, Haddad R, Arzani H, Kargar A, Shirzad O. Investigation of cellular mechanisms and toxicity control of silica-hexamethyl tetraamine. Navid No, 2026; 29(97): 45-55. <https://doi.org/10.22038/nmj.2026.95350.1549>.

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919

Copyright: © 2026 by the author.

**Open Access:** This is an open access article under the CC BY license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**Publisher's Note:** Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## بررسی سازوکارهای سلولی و کنترل سمیت آمفتامین با نانوداروی سیلیکا- هگزامتیل تترآ آمین

سام ترابی گودرزی<sup>۱</sup>، رضا حداد<sup>۲\*</sup>، حسین ارزانی<sup>۳</sup>، علی کارگر<sup>۴</sup>، امید شیرزاد<sup>۵</sup>

۱. کارشناسی ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات علوم و فناوری‌های زیستی و سلامت پلیس، معاونت بهداشت، امداد و درمان، فرماندهی انتظامی، تهران، ایران.
۲. دانشیار شیمی معدنی، عضو هیات علمی پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی فراجا، تهران، ایران.
۳. دکترای نانوفناوری پزشکی، مرکز تحقیقات علوم و فناوری‌های زیستی و سلامت پلیس، معاونت بهداشت، امداد و درمان، فرماندهی انتظامی، تهران، ایران.
۴. دکترای سم شناسی، مرکز تحقیقات علوم و فناوری‌های زیستی و سلامت پلیس، معاونت بهداشت، امداد و درمان، فرماندهی انتظامی، تهران، ایران.
۵. استادیار علوم آزمایشگاهی، عضو هیات علمی پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی فراجا، تهران، ایران.

پست الکترونیک نویسنده مسئول: [Haddad.reza2009@yahoo.com](mailto:Haddad.reza2009@yahoo.com)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۰۹، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۲/۲۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۲۷

### چکیده

**مقدمه و هدف:** سومصرف آمفتامین به نوان یک ماده مرک اعتیاد آور، یکی از گرفتاری های جهانی بهداشت عمومی است که منجر به نورو توكسیستى شدید، تخریب نورون های دوپامینرژیک و اختلالات میتوکندریایی می شود. میتوکندری به عنوان مرکز تولید انرژی سلول، نقش کلیدی در بقای سلول های عصبی ایفا می کند. هدف از پژوهش حاضر طراحی و سنتز نانوذرات سیلیکا داری هگزامتیل تترآ آمین به منظور کاربرد در جلوگیری از سمیت ناشی از آمفتامین در سلول های عصبی می باشد.

**مواد و روش ها:** پژوهش حاضر آزمایشگاهی بوده که در آزمایشگاه تحقیقاتی معاونت بهداشت فراجا از آذر ماه تا فروردین ۱۴۰۵ انجام و با رعایت اصول اخلاقی انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۹ و همچنین SPSS نسخه ۲۶ انجام و تمامی آزمایش ها حداقل در سه تکرار مستقل و در سه چاهک مجزا انجام گرفت. ساخت نانودارو به روش سل-ژل صورت گرفت. میانگین داروی بارگذاری شده با نانوذره سیلیکا محاسبه شد. سمیت سلولی به روش MTT و ارزیابی استرس اکسیداتیو در سلول ها از ROS بررسی گردید.

**یافته ها:** نانوداروی هگزامتیل تترآ آمین بارگذاری شده در نانوذرات سیلیکا از دید سمیت سلولی در حد مناسبی قرار داشت. ارزیابی استرس اکسیداتیو به شدت کاهش یافته بود ( $P < 0.0001$ ) و بارگذاری هگزامتیل تترآ آمین ۳۷/۱۸ درصد بود. آنالیز SEM و بارگذاری با FTIR نشان دهنده تایید اندازه مناسب و ساختار نانودارو بوده است.

**نتیجه گیری:** نانوداروی سیلیکا (۴۰-۲۰ نانومتر) با بارگذاری ۳۷٪، آزادسازی بالا، کاهش ROS و افزایش معنادار زنده مانگی سلولی همراه بود.

کلمات کلیدی

آمفتامین، نانودارو، سیلیکا، سمیت عصبی، استرس اکسیداتیو.

## مقدمه

و یک آنتاگونیست گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) است (۱۳). هگزامتیل تترا آمین از راه مکانیسم مهار آپوپتوز، سمیت تحریکی ناشی از مهار NMDA با حفظ ذخایر ATP درون سلولی و افزایش غلظت بافتی فاکتورهای رشد اختصاصی نورون، محافظت عصبی پس از ایسکمی را فراهم می‌کند (۱۴).

در پژوهش‌های Chen و همکاران، TEOS - aminopropyltriethoxysilane و CTAB را که به عنوان یک عامل هدایت کننده ساختار و تشکیل دهنده منافذ عمل می‌کردند، مخلوط کردند تا به سادگی M-SiNP های توخالی با عامل آمین را بدست آورند (۱۵). طبق پژوهش‌های Guo و همکاران تأیید کرد که تنظیم اندازه ذرات SiNP یک استراتژی موثر برای به دست آوردن ذراتی است که می‌توانند از (Blood-Brain Barrier) BBB گذر کنند (۱۶)، همچنین در پژوهش‌های Courtney & Ray ، بروز روزافزون اختلالات مصرف متامفتامین و مرگ‌ومیر ناشی از آن را خاطر نشان کردند. آن‌ها بر پیچیدگی فارماکوکینتیک این ماده تأکید نمودند و گزارش دادند که تقریباً ۷۰-۸۰ درصد دوز متامفتامین به صورت تغییرناپافته از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. این مرور، آسیب به سیستم دوپامینرژیک و همچنین افزایش خطر حوادث قلبی-عروقی و کلیوی را از عوارض عمده برشمرد (۱۷). هدف از پژوهش حاضر طراحی و سنتز نانوذرات سیلیکا داری هگزامتیل تترا آمین به منظور کاربرد در جلوگیری از سمیت ناشی از آمفتامین در سلول های عصبی می باشد.

## روش کار

این پژوهش در آزمایشگاه تحقیقاتی معاونت بهداشت فراجا از آذر ماه تا فروردین ۱۴۰۵ انجام و بر روی رده سلولی SH-SY5Y انجام شده است؛ تمام مراحل با رعایت اصول ایمنی آزمایشگاهی انجام شدند. مواد و دستگاه های آزمایشگاهی از داخل و خارج کشور تهیه گردید.

گزارش‌ها از منابع مختلف نشان می‌دهند که ایالات متحده در حال حاضر یک اپیدمی مواد افیونی را تجربه می‌کند که با تکثیر غیرقابل پیش‌بینی نسخه‌های مواد افیونی از اواخر دهه ۱۹۹۰ شروع شد، و متعاقباً با استفاده از این داروها برای اهداف غیرپزشکی تسریع شد (۱-۳). با این حال، مصرف آمفتامین نیز در سراسر کشور افزایش یافته است، که نشان می‌دهد مصرف این دارو در حال تبدیل شدن به اپیدمی خاص خود است (۴).

آمفتامین اثرات قابل توجهی بر بازده فیزیکی، رفتاری، شناختی و روانی دارد (۵-۶). استفاده گسترده از آمفتامین به دلیل توانایی آن در افزایش بیداری و فعالیت بدنی و کاهش اشتها، ناشی از سرخوشی شدیدی است که دارو ایجاد می‌کند (۷). این اثرات عمدتاً به دلیل توانایی آمفتامین در افزایش سطح مونوآمین در شکاف سیناپسی است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که محرک‌های نوع آمفتامین پس از حشیش، پرمصرف‌ترین ماده مخدر غیرقانونی در جهان هستند، با بیش از ۵۱ میلیون مصرف کننده جهانی بین ۱۵ تا ۶۴ سال (۸-۹). آمفتامین یک مولکول کاتیونی و ترکیب کایرال است که در اطراف یک هسته فنیل اتیل آمین قرار و شدت چربی دوست است و به طور فزاینده ای در سد خونی مغزی نفوذ می‌کند. آمفتامین در بافت عصبی با ترویج سیگنال دهی کاتکول آمین از راه مکانیسم های گوناگون عمل می‌کند و به انتقال دهنده مونوآمین ۲ تاوولی متصل می‌شود و در وزیکول ها تجمع می‌یابد که در آن pH را تغییر می‌دهد و در نتیجه کاتکول آمین را به داخل سیتوزول آزاد می‌کند (۱۰-۱۱).

آمفتامین باعث مرگ سلول های عصبی مرتبط با استرس شبکه آندوپلاسمی، اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود (۱۲). هگزامتیل تترا آمین یک آمین آلیفاتیک اولیه است. این دارو عضوی از آدامانتان‌ها و در همان کلاس آمانتادین

آزمایش‌ها با گروه‌های کنترل و تیمار انجام و داده‌های حاصل از سنجش زنده مانی و ROS به صورت عددی (شدت نور) ثبت و کنترل کیفیت تمام مراحل با رعایت استانداردهای آزمایشگاهی (مانند استریلیتی، کالیبراسیون دستگاه‌ها، و استفاده از مواد با خلوص بالا) انجام شدند. هر آزمایش حداقل در سه تکرار انجام شد. نمونه مورد مطالعه شامل سلول‌های SH-SY5Y کشت شده در پلیت‌های ۹۶ خانه با چگالی تقریبی ۴۰۰۰ سلول در هر چاهک بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل رده سلولی SH-SY5Y تهیه شده از انسیتو پاستور تهران به شماره ثبت ۸۸۳۰ با سلامت کامل (بدون آلودگی میکروبی یا قارچی) و در پاساژهای پایین (۳ پاساژ) برای اطمینان از یکنواختی پاسخ سلولی. نانوذرات سیلیکا با اندازه یکنواخت (۷۵ میکرون یا کمتر) و بدون ناخالصی و محلول‌های هگزامتیل تترا آمین و امفتامین بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل سلول‌های SH-SY5Y با علائم آلودگی میکروبی یا قارچی. نانوذرات سیلیکا با اندازه نامناسب یا تجمع غیرطبیعی (بر اساس بررسی SEM). نتایج غیرقابل تکرار یا داده‌های پرت (Outlier) که از نظر آماری غیرقابل قبول باشند. روش آنالیز آماری:

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۹ و همچنین SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. تمامی آزمایش‌ها حداقل در سه تکرار مستقل ( $n=3$ ) و هر تیمار در سه چاهک مجزا (triplicate) انجام گرفت. داده‌های حاصل از سنجش‌های MTT، ROS از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) برای مقایسه‌های چندگانه بین گروه‌ها استفاده شد. سنتز نانودارو:

برای ساخت نانودارو، ابتدا نانوذره سیلیکا دارای هگزامتیل تترا آمین از روش سل-ژل تهیه گردید. به طور خلاصه، ۵ میلی‌لیتر تترا آمین اورتوسیلیکات (شرکت Merch - کشور آلمان) در ۵۰ میلی‌لیتر اتانول مطلق (شرکت Merch - کشور آلمان) در ظرف بشر حل، ۵ میلی‌لیتر آب دیونیزه و ۲ میلی‌لیتر آمونیاک ۲۵٪ (شرکت Merch - کشور آلمان)

به محلول اضافه و به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق با سرعت ۶۰۰ دور در دقیقه در دستگاه استیتر (شرکت Eppendorf - کشور آلمان) همزده شد. پس از تشکیل ژل، در آن در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶ ساعت در آن هوای گرم، گرما داده شد. ژل خشک شده با آسیاب گلوله‌ای به مدت ۳۰ دقیقه پودر شد و با الک ۲۰۰ مش (۷۵ میکرون) جداسازی شد. سپس ۲ میلی‌گرم هگزامتیل تترا آمین (با دوز ۱۰ میکرومولار) (شرکت Merch - کشور آلمان) در ۱ میلی‌لیتر بافر فسفات سالین (Phosphate-Buffered Saline) (شرکت Bio Eadea - کشور ایران) حل و ۱۰ میلی‌گرم نانوذرات سیلیکا به محلول هگزامتیل تترا آمین اضافه و مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد با همزدن ملایم (۲۰۰ دور در دقیقه) انکوبه (شرکت Eppendorf - کشور آلمان) و مخلوط با سانتریفیوژ در ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه جداسازی شد. برای محاسبه درصد بارگذاری شده، نخست مقدار داروی وارد شده به ساختار را به دست آورده، به این صورت که میانگین جذب محلول رویی بارگذاری شده در PBS در لاندامکس ۲۱۸ نانومتر را در معادله خط به دست آمده از منحنی کالیبراسیون هگزامتیل تترا آمین قرار داده و طبق فرمول " مقدار داروی اضافه شده به فرمولاسیون - مقدار داروی آزاد شده تقسیم بر مقدار داروی اضافه شده به فرمولایون ضرب در ۱۰۰ " محاسبه می‌شود.

آنالیز نانودارو تهیه شده توسط FTIR:

برای بررسی قرارگیری دارو در نانوذره از روش FTIR استفاده شد. نخست نمونه‌ها رو خشک و زیر فشار قرص نمونه ساخته شد و توسط دستگاه FTIR (شرکت Nikon - کشور ژاپن) آنالیز گردید.

بررسی نانودارو توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM):

به منظور بررسی و آنالیز فراساختار و مورفولوژی ساختاری نانودارو از SEM (شرکت Nikon - کشور ژاپن) استفاده شد. به طور خلاصه نمونه‌ها با گلاتارآلدئید ۲.۵٪ به مدت

در سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با محلول امفتامین (۱ میلی مولار)، نانوذرات سیلیکا (خالی و بارگذاری شده با هگزامتیل تترا آمین با غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر) در محیط کشت کامل کشت شدند. سپس ۱۰۰ میکرو لیتر پروپ فلورسنت DCFH-DA (شرکت Sigma aldrich) - کشور آلمان) با غلظت ۱۰ میکرومولار به مدت ۲۰ دقیقه در تاریکی، انکوبه شد سلول ها با PBS شست و شو شدند تا پروپ اضافی حذف شود. فلورسانس با میکروپلیت ریدر (شرکت Tecan - کشور سوئیس) در طول موج تحریک ۴۸۵ نانومتر و انتشار ۵۳۵ نانومتر خوانده شد.

### یافته ها

نتایج میانگین داروی بارگذاری شده طبق فرمول: مقدار داروی اضافه شده به فرمولاسیون - مقدار داروی آزاد شده تقسیم بر مقدار داروی اضافه شده به فرمولایون  $\times 100$ . جذب دارو را در Y گذاشته تا مقدار X به دست آید: غلظت دارو هگزامتیل تترا آمین در نانوذرات بارگذاری شده برابر  $2/042$  نانومتر که ایکس برابر  $0/132$  مولار میشود و برای غلظت دارو آزاد شده در کالیبراسیون، ایکس  $0/119$  می شود (شکل ۱).

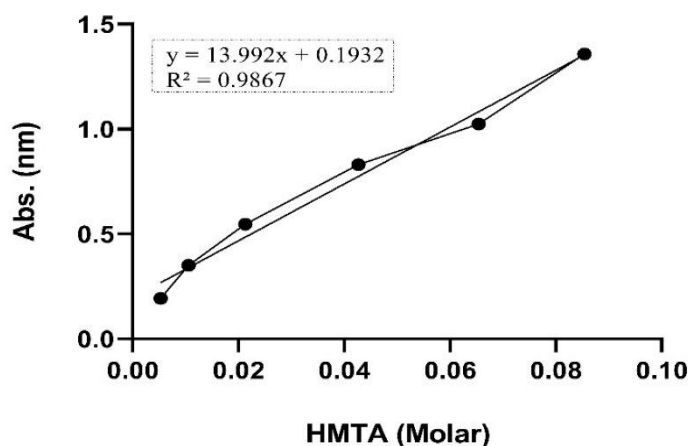
۱۵ دقیقه تثبیت و با اتانول آگیری و پس از خشک کردن، با پوشش طلا پوشانده و آماده بررسی با میکروسکوپ شدند.

بررسی زنده مانی سلول ها با نانودارو:

جهت بررسی زنده مانی سلول ها از تست MTT استفاده و در سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با محلول امفتامین (۱ میلی مولار)، نانوذرات سیلیکا (خالی و بارگذاری شده با هگزامتیل تترا آمین با غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر) در محیط کشت کامل کشت شدند. سپس ۲۰ میکرو لیتر محلول MTT (شرکت Sigma aldrich - کشور آلمان) با غلظت  $0/5$  میلی گرم بر میلی لیتر به مدت ۴ ساعت در تاریکی، انکوبه شد تا کریستال های فورمازان تشکیل شوند. محیط رویی هر چاهک با سمپلر به دقت تخلیه شد تا رسوب فورمازان در کف چاهک ها دست نخورده باقی بماند. سپس در طول موج ۵۷۰ نانومتر با دستگاه الیزا ریدر (شرکت Tecan - کشور سوئیس) خوانش شد.

بررسی سنجش گونه های اکسیژن فعال (ROS):

جهت بررسی ارزیابی استرس اکسیداتیو در سلول ها از تست ROS استفاده گردید. استرس اکسیداتیو سلول ها و



شکل ۱: منحنی کالیبراسیون هگزامتیل تترا آمین در پی بی اس، لاندامکس ۲۱۸ نانومتر

برای محاسبه درصد ازاد در فرمول غلظت دارو بارگذاری- غلظت داروی آزاد تقسیم بر غلظت داروی بارگذاری شده  $\times 100$  گذاشته می شود:

$$0.119 - 0.132 / 0.132 \times 100 = 0.9$$

$$99.91\% = 100 - 0.9$$

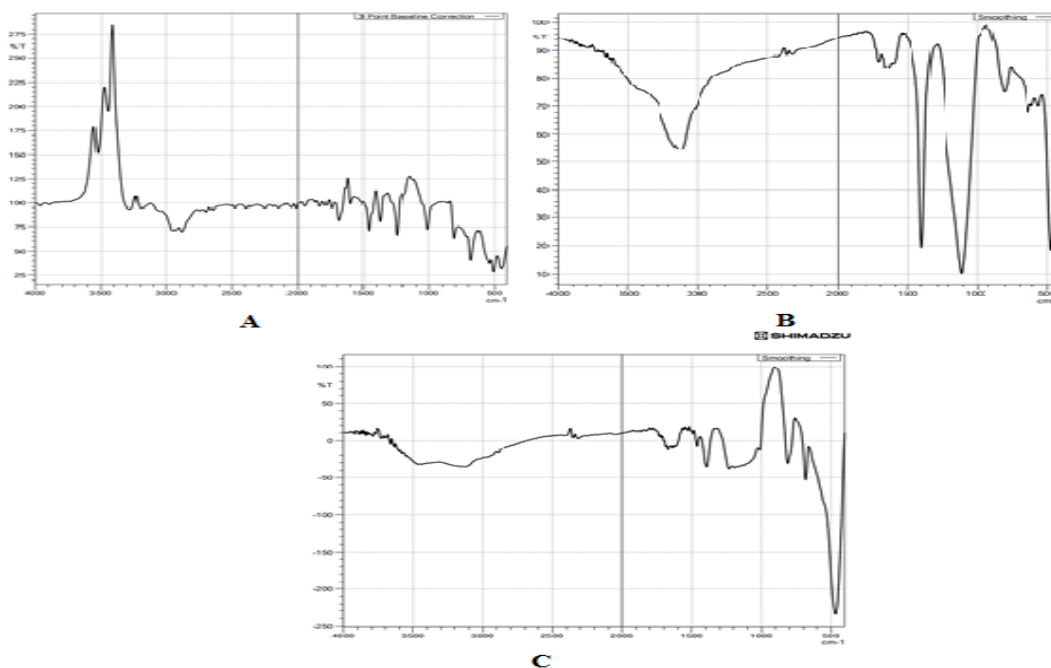
درصد بارگذاری = مقدار داروی وارد شده به ساختار/وزن کل رسوب نانودارو  $\times 100$

$$37.18\% = 100 \times 0.37 / 0.119$$

سیلیس-اکسیژن-کربن و در ۱۴۰۰ مربوط به کربن-اکسیژن هیدروژن (هگزان) می باشد، نمودار (شکل ۲- C) در این نمودار در کششی های نیتروژن و کربن-هیدروژن در طول موج ۳۴۰۰ تا ۳۶۰۰ حذف شده است که نشان دهنده برهمکنش فیزیکی و شیمیایی هگزامتیل تترا آمین بارگذاری شده با نانوذرات سیلیکا است (هیدروژن های متصل به نیتروژن در دارو و با سیلیس پیوند زده اند که در طول موج ۹۰۰ تا ۱۲۸۰ نانومتر ظاهر شده اند).

نتایج آنالیز نانودارو تهیه شده توسط FTIR:

مطابق با طیف FTIR در نمودار (شکل ۲- A) هگزامتیل تترا آمین مربوط به پیک ۲۸۳۰-۲۸۱۰ (کربن ۱۲ و ۱۹) و پیوند کربن-هیدروژن و ۳۱۰۰-۳۰۰۰ که پیوند کربن-هیدروژن (کربن ۲)، برای نانوذره، نمودار (شکل ۲- B) یک پیک پهن در ۳۰۰۰ نانومتر مربوط به کششی نیتروژن-هیدروژن هست (آمونیاک) و یکی در ۱۱۰۰ مربوط به

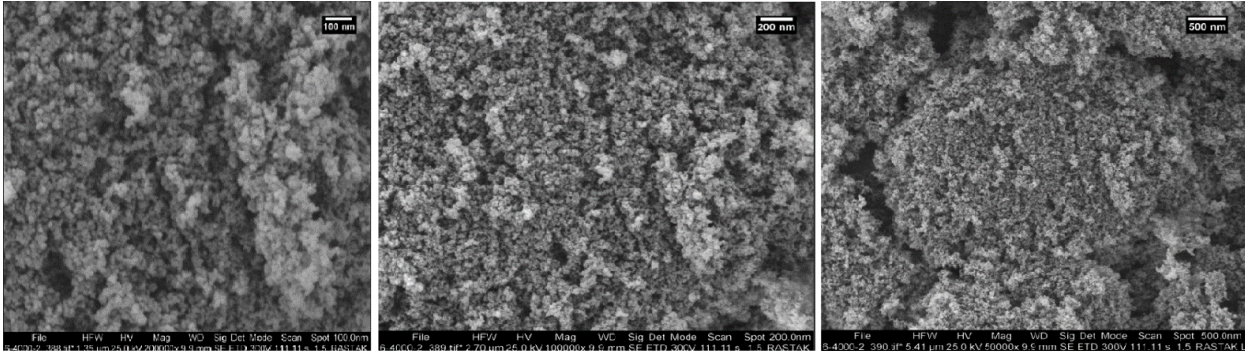


شکل ۲: نمودار نتایج آنالیز FTIR نانودارو (A)، هگزامتیل تترا آمین (B)، نانوذرات سیلیکا (C)

نتایج بررسی نانودارو توسط SEM :

تصاویر میکروسکوپ با اندازه های ۵۰۰، ۱۰۰، ۲۰۰ نانومتر از نانوذره ساخته شده عکس برداری شده و اندازه ذرات ۲۰ تا ۴۰ نانومتری بررسی شد که نشان دهنده ساخت موفقیت آمیز نانوذرات سلیکا بوده است (شکل ۳).

آنالیز و عکس برداری با میکروسکوپ SEM یکی از مهم ترین روش ها برای تایید بررسی ساخت نانوذره است. در

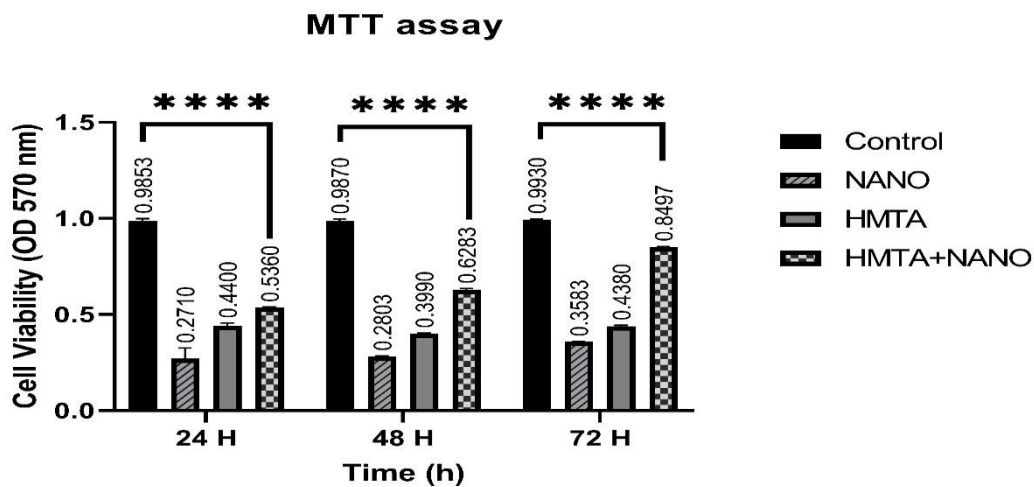


شکل ۳: تصاویر میکروسکوپ SEM از نانوذرات سلیکا ساخته شده با اندازه ۲۰ تا ۴۰ نانومتر (از چپ به راست: ۱۰۰ نانومتر، ۲۰۰ نانومتر و ۵۰۰ نانومتر).

دارو (HMTA+NANO) نسبت به دارو خالی (HMTA) و نانو (NANO) بیشتر بود به این معنا که درصد کشندگی کمتر از بقیه و رقابتی نانودارو در محیط کشت که با امفتامین سمی شده اند از بقیه بیشتر است (نمودار ۳). مقایسه درصد زنده ماندن سلول ها در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت نسبت به گروه کنترل با علامت \*\*\*\* که معرف  $Pvalue < 0.0001$  است (شکل ۴).

نتایج حاصل از زنده مانی سلول ها با نانودارو:

طبق روش آماری (two-way ANOVA) بررسی زنده مانی سلول ها نشان داد که درصد زیستایی سلول ها در همه ساعات نسبت به گروه کنترل کاهش زیستایی معناداری پیدا کرده است ( $p < 0.0001$ ). درصد زنده مانی تمام غلظت ها با هم از لحاظ آماری اختلاف معناداری داشتند ( $p < 0.0001$ ) و زنده مانی نانو

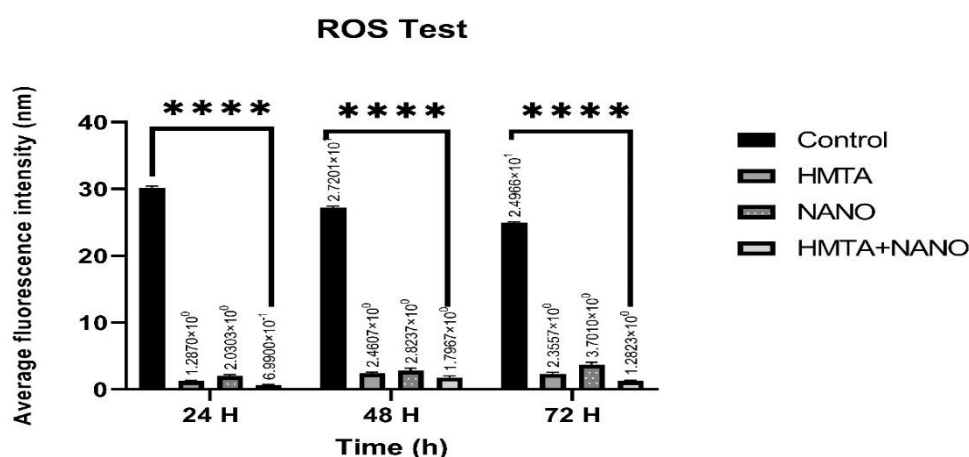


شکل ۴: نمودار میانگین درصد زنده مانی هگزامتیل تترا آمین، نانودارو و نانوذرات سلیکا

گروه کنترل، شدت فلورسانس بسیار کمتری نشان دادند (P < 0.001) که با کاهش ROS همراه بود. این نشان می‌دهد که هر سه نوع تیمار به‌طور قابل توجهی استرس اکسیداتیو را در سلول‌ها کاهش داده‌اند. اثر نانودارو کمترین میزان ROS در ۲۴ ساعت سپس در ۲۸ ساعت کمی افزایش داشته ولی در ۷۲ ساعت با کاهش دوباره همراه بوده، مشاهده شد (شکل ۴)، که نشان‌دهنده اثر محافظتی قوی‌تر این فرمولاسیون در مقایسه با هگزامتیل تترا آمین خالص یا نانوذرات سیلیکا خالی است (شکل ۵).

نتایج سنجش گونه‌های اکسیژن فعال (ROS):

طبق روش آماری (two-way ANOVA) شدت فلورسانس (در طول موج تحریک ۴۸۵ نانومتر و انتشار ۵۳۵ نانومتر) نشان‌دهنده میزان ROS در سلول‌هاست. هرچه شدت فلورسانس کمتر باشد، نشان‌دهنده کاهش استرس اکسیداتیو و اثر محافظتی تیمار است. تمام گروه‌های تیمار (نانو دارو (HMTA+NANO) نسبت به دارو خالی (HMTA) و نانو (NANO)) در مقایسه با



شکل ۵: نمودار میانگین درصد ROS هگزامتیل تترا آمین، نانودارو و نانوذرات سیلیکا

(۲۰۲۴) در زمینه مکانیسم‌های جذب سطحی دارو بر روی نانو ساختارهای معدنی کاملاً هم‌راستا است (۱۹).

بزرگترین چالش در حامل‌های دارویی که مغز را هدف قرار می‌دهند، عبور از سد خونی مغزی (Blood-Brain Barrier) است که از سلول‌های اندوتلیال عروقی تخصصی برای محدود کردن انتقال پاراسلولی تشکیل شده است. تنظیم اندازه ذرات SiNP یک استراتژی مؤثر برای به دست آوردن ذراتی است که می‌توانند از BBB عبور کنند (۲۰). مطالعه Chen و همکاران (۲۰۲۰) در مجله Nanoscale چاپ شد، نشان داده شده است که چهار اندازه M-SiNP از ۳۹۰ تا ۳۱۰، ۲۰۰، ۱۵۰ نانومتر تهیه و رفتار تخریب بیولوژیکی را در مایع بدن شبیه‌سازی شده، که در طول فرآیند تمایل به توخالی شدن داشتند، ارزیابی

## بحث

این مطالعه موفق به سنتز نانوداروی HMTA-NANO با راندمان بارگذاری ۳۷/۱۸٪ شد. مقایسه این یافته با گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که ظرفیت بارگذاری در حامل‌های سیلیکایی متخلخل بسته به سطح ویژه و گروه‌های عاملی متفاوت است. مطالعه Li و همکاران (۲۰۲۳) بر روی نانوحامل‌های سیلیکایی عامل‌دار، راندمان مشابهی را گزارش کرده‌اند که تاییدکننده پایداری ساختار طراحی شده در مطالعه حاضر است (۱۸). تحلیل‌های FTIR و SEM در مطالعه ما، برهمکنش‌های الکترواستاتیک میان HMTA و ماتریکس سیلیکا را نشان داد که با مطالعات Rahimi-Ghasrodashti و همکاران

میرنازایی و SDZ SER 082 می‌توانند برای درمان اعتیاد به امفتامین و کاهش استفاده از آن به کار روند. این ترکیبات، با معکوس کردن حساسیت رفتاری و ترجیح مکانی شرطی ناشی از امفتامین، تغییرات نوروپلاستیک طولانی‌مدت در عملکرد گیرنده‌های ۵-HT2A/2C را تعدیل کنند و از بازگشت به مصرف دارو جلوگیری نمایند و در مدل‌های حیوانی مانند رت‌ها می‌تواند اثرات سمی و وابستگی را کاهش دهد و به درمان اعتیادهای دیگر مانند کوکائین یا الکل گسترش یابد (۲۶). در مطالعه حاضر بررسی سمیت سلولی با پس از ۲۴ ساعت تا ۷۲ ساعت نشان داد که با گذشت زمان سمیت امفتامین با توجه به اثر نانودارو کمتر و زنده‌مانی سلولی بیشتر می‌شود.

### نتیجه گیری

در این مطالعه، نانوذرات سیلیکا حاوی داروی هگزامتیل تترآ آمین با موفقیت سنتز شدند. درصد بارگذاری دارو برابر ۱۸/۳۷ درصد راندمان آزادسازی دارو در شرایط فیزیولوژیک (PBS) حدود ۹۱/۹۹ درصد محاسبه گردید که نشان‌دهنده کارایی بالای نانوحامل در حفظ و رهش کنترل‌شده دارو است. آنالیز FTIR وجود برهمکنش‌های فیزیکی-شیمیایی بین گروه‌های عاملی هگزامتیل تترآ آمین (دارو) و نانوذرات سیلیکا را تأیید کرد، به‌ویژه حذف پیک‌های نیتروژن-هیدروژن در محدوده ۳۶۰۰-۳۴۰۰ نانومتر و ظهور پیوندهای جدید سیلیس-اکسیژن-کربن (۱۱۰۰ نانومتر) و کربن-اکسیژن-هیدروژن (۱۴۰۰ نانومتر). تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) اندازه یکنواخت ذرات در محدوده ۴۰-۲۰ نانومتر را نشان داد که گویای تشکیل موفقیت‌آمیز نانوذرات است. ارزیابی‌های زیستی نشان داد که نانوداروی ساخته‌شده در مقایسه با داروی آزاد (هگزامتیل تترآ آمین) و نانوذرات خالی، به‌طور معنی‌داری درصد زنده‌مانی سلول‌ها را در برابر سمیت القاشده توسط امفتامین افزایش می‌دهد ( $p < 0.0001$ ) و این اثر محافظتی در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پایدار بود. همچنین، نانودارو توانست شدت فلورسانس ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را در

کردند و هر ذره تقریباً به طور کامل تجزیه‌پذیر بود (۲۱). آنالیز و عکس برداری با میکروسکوپ SEM اندازه ذرات ۲۰ تا ۴۰ نانومتری بررسی شد که نشان دهنده ساخت موفقیت‌آمیز نانوذرات سیلیکا و گذر از BBB بوده است و با مطالعه حاضر هم راستا بود.

در این مطالعه، یافته‌های حاصل از MTT و ROS یک همبستگی معکوس معنادار بین سطح استرس اکسیداتیو و بقای سلول‌های تحت سمیت امفتامین را نشان داد. افزایش چشمگیر زنده‌مانی سلولی در تیمار با ( $P < 0.0001$ ) HMTA-NANO در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده HMTA خالص، حاکی از آن است که نانوحامل سیلیکایی نه تنها به عنوان یک مخزن دارویی عمل می‌کند، بلکه با بهبود نفوذپذیری سلولی و توزیع یکنواخت دارو، اثربخشی حفاظتی آن را به شدت ارتقا می‌دهد (۲۲). این نتیجه با مطالعه Zhang و همکاران (۲۰۲۵) چاپ شد، که گزارش کرده‌اند سیستم‌های نانویی می‌توانند با جلوگیری از ورود ناگهانی سموم به فضای سیتوپلاسم، مانع از فعال شدن مسیرهای آپوپتوز وابسته به ROS شوند که با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر هم راستا می‌باشد (۲۳). از سوی دیگر، کاهش پایدار سطوح ROS در بازه‌های زمانی ۲۴ تا ۷۲ ساعت، بیانگر خاصیت آنتی‌اکسیدانی درازمدت سیستم HMTA-NANO است. بر خلاف مطالعاتی که تنها بر اثرات کوتاه‌مدت پاکسازی رادیکال‌ها تمرکز دارند (۲۴). داده‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که پایداری ساختاری نانوذرات سیلیکا امکان مدیریت طولانی‌مدت استرس اکسیداتیو را فراهم می‌کند که مستقیماً به بقای بیشتر سلول‌ها منجر می‌شود. به عبارت دیگر، نانوداروی سنتز شده با ایجاد یک محیط پایدار و خنثی‌سازی مداوم گونه‌های فعال اکسیژن، مانع از تخریب میتوکندریایی ناشی از امفتامین شده و بدین ترتیب، ظرفیت حیاتی سلول‌ها را در شرایط پاتولوژیک حفظ می‌کند (۲۵).

در پتنت به شماره (US20060035889A1) که در سال ۲۰۰۶ منتشر شده است، آنتاگونیست‌های سروتونین مانند

### حمایت مالی

این طرح حمایت مالی از پژوهشگاه فراجا معاونت بهداشت داشته است.

### ملاحظات اخلاقی

این مقاله حاصل یک طرح تحقیقاتی است که با تاییدیه اخلاقی از پژوهشگاه فراجا (کد اخلاقی IR.MUMS.FHMPM.REC.1403.217 اجرا شده است.

### تضاد منافع

تضاد منافی وجود ندارد.

مقایسه با گروه کنترل به طور چشمگیری کاهش دهد ( $p < 0.001$ )، که حاکی از کاهش استرس اکسیداتیو و اثر حفاظت عصبی قوی تر این فرمولاسیون است. به طور کلی، نانوذرات سیلیکا حاوی هگزامتیل تترا آمین با دارا بودن رهایش کنترل شده، اندازه مطلوب، برهمکنش مؤثر با حامل، کاهش سمیت سلولی و مهار مؤثر ROS، می تواند به عنوان یک سامانه نویدبخش در درمان شرایط نورودژنراتیو ناشی از استرس اکسیداتیو مورد توجه قرار گیرند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از طرح پژوهشی با عنوان " طراحی و سنتز نانوذرات سیلیکا داری هگزامتیل تترا آمین در جلوگیری از سمیت ناشی از آمفتامین بر روی رده سلول عصبی SH-SY5Y " مصوب پژوهشگاه فراجا معاونت بهداشت در سال ۱۴۰۴ به کد A-10-2263-1 که با حمایت معاونت بهداشت فراجا انجام شده است.

### مراجع

- [1] Schmidt MF, Gan ZY, Komander D, Dewson G. Ubiquitin signalling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death & Differentiation*. 2021; 28(2):570-90.
- [2] Wood BJ, Brackett ED, Hall NM, Cannon CE, Dayton RD, Keller CM, Goeders NE, Murnane KS. 96-h methamphetamine self-administration elicits striatal dopamine depletion in male and female rats: a model of binge-like use. *Psychopharmacology*. 2025; 24:1-1.
- [3] Zhao YL, Zhao W, Liu M, Liu L, Wang Y. Tbhq-overview of multiple mechanisms against oxidative stress for attenuating methamphetamine-induced neurotoxicity. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020; 2020(1):8874304.
- [4] Nie L, Zhao Z, Wen X, Luo W, Ju T, Ren A, Wu B, Li J. Gray-matter structure in long-term abstinent methamphetamine users. *BMC psychiatry*. 2020; 10: 20(1):158.
- [5] Shrestha P, Katila N, Lee S, Seo JH, Jeong JH, Yook S. Methamphetamine induced neurotoxic diseases, molecular mechanism, and current treatment strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 1;154:113591.
- [6] Paulus MP, Stewart JL. Neurobiology, clinical presentation, and treatment of methamphetamine use disorder: a review. *JAMA psychiatry*. 2020; 1;77(9):959-66.
- [7] Kim B, Yun J, Park B. Methamphetamine-induced neuronal damage: neurotoxicity and neuroinflammation. *Biomolecules & therapeutics*. 2020; 15;28(5):381.
- [8] Richards JR, Laurin EG. Methamphetamine toxicity. In *StatPearls* 2023 Jun 8. StatPearls Publishing.

- [9] Wang Y, Zhang X, Liu S, Gu Z, Sun Z, Zang Y, Huang X, Wang Y, Wang Q, Lin Q, Liu R. Bi-directional communication between intrinsic enteric neurons and ILC2s inhibits host defense against helminth infection. *Immunity*. 2025; 11;58(2):465-80.
- [10] Zeng Y, Liu B, Zhou L, Zeng W, Tian X, Jiang J, Dai D. Safety issues of Donepezil combined with Memantine in Alzheimer's disease population: real-world pharmacovigilance. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2025; 23:1-1.
- [11] Yaghmaei E, Lu H, Ehwerhemuepha L, Zheng J, Danioko S, Rezaie A, Sajjadi SA, Rakovski C. Combined use of Donepezil and Memantine increases the probability of five-year survival of Alzheimer's disease patients. *Communications Medicine*. 2024; 23;4(1):99.
- [12] Pichardo-Rojas D, Pichardo-Rojas PS, Cornejo-Bravo JM, Serrano-Medina A. Memantine as a neuroprotective agent in ischemic stroke: preclinical and clinical analysis. *Frontiers in neuroscience*. 2023; 19;17:1096372.
- [13] Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend*. 2020.108177.
- [14] Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Medicinal research reviews*. 2022; 42(1):259-305.
- [15] Madajewski B, Chen F, Yoo B, Turker MZ, Ma K, Zhang L, et al. Molecular engineering of ultrasmall silica nanoparticle–drug conjugates as lung cancer therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(20):5424-37.
- [16] Guo Z, Wu L, Wang Y, Zhu Y, Wan G, Li R, et al. Design of dendritic large-pore mesoporous silica nanoparticles with controlled structure and formation mechanism in dual-templating strategy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020;12(16):18823-32.
- [17] Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend*. 2020.108177.
- [18] Li X, et al. Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Enhanced Drug Delivery and Bioimaging. *Adv Funct Mater*. 2023;33(15):2210456.
- [19] Rahimi-Ghasrodashti M, et al. Development and characterization of silica-based nanocarriers for controlled release of therapeutic agents. *J Nanoparticle Res*. 2024; 26(3):78.
- [20] Zhu J, Zhang Y, Chen X, Zhang Y, Zhang K, Zheng H, Wei Y, Zheng H, Zhu J, Wu F, Piao JG. Angiopep-2 modified lipid-coated mesoporous silica nanoparticles for glioma targeting therapy overcoming BBB. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021; 1;534:902-7.
- [21] Chen Z, Peng B, Xu JQ, Xiang XC, Ren DF, Yang TQ, Ma SY, Zhang K, Chen QM. A non-surfactant self-templating strategy for mesoporous silica nanospheres: beyond the Stöber method. *Nanoscale*. 2020;12(6):3657-62.
- [22] Wang L, et al. Amelioration of methamphetamine-induced neurotoxicity by antioxidant nanotherapeutics: An in vitro study. *Free Radic Biol Med*. 2023;199:105-117.
- [23] Zhang Y, et al. Advanced silica-based nanocarriers for targeted drug delivery and neuroprotection. *Adv Drug Deliv Rev*. 2025; 210:115200.
- [24] Kim S, et al. ROS scavenging properties of amine-functionalized mesoporous silica nanoparticles for neuroprotection. *J Mater Chem B*. 2025;13(5):980-992.
- [25] Johnson A, et al. Deciphering the molecular mechanisms of neuroprotection by novel drug delivery systems. *Cell Death Differ*. 2023;30(11):2345-2358.
- [26] US20060035889A1, Treatment for methamphetamine addiction and reduction of methamphetamine use using serotonin antagonists; Loyola University Chicago, Omeros Corp, 2006-02-16.