# Nanoparticles for Drug Delivery in Parkinson's Disease: A Review of Potential Applications

**Amir Mohammad Bagheri[1], Mehdi Ranjbar[2*]**

[1]Student Research Committee, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[2]Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

***Article Info:***

***Received:*** **25 Sep 2024** ***Revised:*** **30 Nov 2024** ***Accepted:*** **7 Dec 2024**

## ABSTRACT

***Introduction:*** Parkinson's disease (PD) is a significant neurodegenerative disorder affecting a substantial portion of the global population each year. It arises primarily from the destruction of dopamine-secreting cells, leading to an imbalance between the brain's two key neurotransmitters: dopamine and acetylcholine. While various genetic and environmental factors have been implicated in its development, the disease currently has no definitive cure. Treatment options include surgery or medications that aim to increase dopamine levels in the brain. In recent decades, nanoparticles have garnered extensive attention for their potential in treating various diseases, including PD. Traditional treatments face challenges such as low bioavailability, poor permeability across the blood-brain barrier, limited solubility in biological fluids, rapid metabolism, and inadequate biological distribution. Nanomedicine provides a promising solution to address these limitations, enhancing drug delivery and therapeutic efficacy for PD. ***Materials and Methods:*** In this review, articles published between 1990 and August 2024 were sourced from reputable databases, including Scopus, ISC, PubMed, and Google Scholar, using keywords related to PD and its treatment. In the initial search, 106 articles were identified as relevant to the study's objectives. Following the application of inclusion and exclusion criteria and the removal of duplicates, 75 articles were selected for the final analysis. ***Results:*** The findings indicate that nanoparticles enhance the effectiveness of existing drugs by improving their solubility, bioavailability, and ability to cross the blood-brain barrier. Moreover, nanoparticles can be labeled to enable targeted therapies at specific sites. Furthermore, they offer the potential to explore the therapeutic effects of various biological compounds that have not yet been utilized for treating PD. ***Conclusion:*** Nanoparticles enable the development of new treatments and strategies for combating PD by enhancing the bioavailability of existing effective compounds and reducing their side effects.

***Keywords:***

1. Nanotechnology
2. Nervous System Diseases
3. Dementia

***Corresponding Author:** Mehdi Ranjbar

**Email:** *Mehdi.Ranjbar@kmu.ac.ir*

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]

[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

# نانوذرات برای دارورسانی در بیماری پارکینسون: مروری بر کاربردهای بالقوه

امیرمحمد باقری[۱]، مهدی رنجبر[۲*]

[۱]کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
[۲]مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۴ مهر ۱۴۰۳ | اصلاحیه: ۱۰ آذر ۱۴۰۳ | پذیرش: ۱۷ آذر ۱۴۰۳

## چـــــکیده

**مقدمـه:** بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی قابل توجه است که هر ساله بخش قابل توجهی از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری در درجه اول از تخریب سلول‌های ترشح کننده دوپامین ناشی می‌شود و منجر به عدم تعادل بین دو انتقال دهنده عصبی کلیدی مغز، دوپامین و استیل کولین می‌شود. در حالی که عوامل ژنتیکی و محیطی مختلفی در ایجاد آن نقش دارند، این بیماری در حال حاضر درمان قطعی ندارد. گزینه‌های درمانی شامل جراحی یا داروهایی است که هدف آن‌ها افزایش سطح دوپامین در مغز است. در دهه‌های اخیر، نانوذرات به دلیل پتانسیل خود در درمان بیماری‌های مختلف از جمله بیماری پارکینسون توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده‌اند. درمان‌های سنتی با چالش‌هایی مانند فراهمی زیستی کم، نفوذپذیری ضعیف در سد خونی مغزی، محلولیت محدود در مایعات بیولوژیکی، متابولیسم سریع و توزیع بیولوژیکی ناکافی مواجه هستند. نانوپزشکی می‌تواند راه حل‌های امیدوارکننده‌ای برای رفع این محدودیت‌ها از طریق بهبود دارورسانی و اثربخشی درمانی برای بیماری پارکینسون ارائه کند. **مـواد و روش‌هـا:** در این مطالعه مروری، مقالات منتشر شده بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ماه آگوست ۲۰۲۴ از پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر Scopus، ISC، PubMed و Google scholar با استفاده از کلید واژه‌های مرتبط به بیماری پارکینسون و درمان آن انجام گرفت. در بررسی اولیه ۱۰۶ مقاله مرتبط با هدف مطالعه شناسایی شد. پس از اعمال معیارهای ورود و خروج و حذف موارد تکراری، ۷۵ مقاله جهت تحلیل نهایی انتخاب شدند. **یافته‌هـا:** یافته‌ها نشان می‌دهد که نانوذرات با بهبود محلولیت، فراهمی زیستی و توانایی عبور از سد خونی- مغزی، اثربخشی داروهای موجود را افزایش می‌دهند. همچنین، نانوذرات را می‌توان برای هدف‌درمانی در محل‌های خاص نشان گزاری کرد. به‌علاوه، آن‌ها پتانسیل بررسی اثرات درمانی ترکیبات بیولوژیکی مختلفی را که تاکنون برای درمان بیماری پارکینسون مورد استفاده قرار نگرفته‌اند را نیز ارائه می‌دهند. **نتیجه‌گیـری:** نانوذرات می‌توانند به ارائه درمان‌ها و راهکارهای جدیدی برای مبارزه بهتر با بیماری پارکینسون از طریق افزایش فراهمی زیستی ترکیبات موثره موجود و کاهش عوارض جانبی آن‌ها کمک کنند.

**واژه‌های کلیدی:**
۱- نانوفناوری
۲- بیماری‌های سیستم عصبی
۳- زوال عقل

***نویسنده مسئول:** مهدی رنجبر

**پست الکترونیک:** *Mehdi.Ranjbar@kmu.ac.ir*

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]

[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

## مقدمه

هر ساله تعداد قابل توجه‌ای از اعضای جامعه بشری به بیماری پارکینسون که سبب لرزش غیر ارادی اعضاء بدن در وضعیت استراحت، مبتلا می‌شوند. اگرچه که ابتلا به این بیماری اساسا با افزایش سن و در سنین پیری رخ می‌دهد، اما با این حال ممکن است در جوانان هم دیده شود (۱). با توجه به متون تاریخی، احتمالا متخصصان پزشکی هزاران سال در حال مداوای مشکلی بوده‌اند که امروزه آن را به‌عنوان بیماری پارکینسون می‌نامیم. در آیورودا، طب باستانی هند، درباره علائم و درمان‌های بیماری شبه پارکینسون بحث شده است. همچنین در نخستین کتاب پزشکی چینی در بیش از ۲۵۰۰ سال پیش نیز به وضعیتی شبیه پارکینسون اشاره شده است. بیماری پارکینسون[1]، برای اولین بار در عصر جدید توسط دانشمند بریتانیایی دکتر جیمز پارکینسون[2] در سال ۱۸۱۷ میلادی توصیف شد. او که پزشکی ساکن لندن بود، با مشاهده یکسری علائم خاص در سه نفر از بیماران خود و نیز سه فرد رهگذر در خیابان، این بیماری را بر مبنای۳ ویژگی: استوارنبودن قامت، لرزش و سختی بدن توصیف کرد. اگرچه درمان این بیماری در آن سال‌ها غیر ممکن به نظر می‌رسید، اما دانش ما درباره این بیماری در طول زمان تکامل یافته و به پیشرفت‌های شایان توجه در درمان آن منجر شده است (۴-۲).

به طور کلی این بیماری به دنبال از بین رفتن سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین بوجود میاید. دوپامین[3] ترکیبی از خانواده کاتکولامین‌ها است که در مغز به‌عنوان یک انتقال دهنده عصبی عمل می‌کند. مسیرهای عصبی که دوپامین در آن‌ها نقش دارد، مسیرهای دوپامینرژک نامیده می‌شوند. وزیکول‌های موجود در نورون‌های دوپامینرژیک و همچنین غدد آدرنال محل‌های اصلی ذخیره سازی این ترکیب در بدن هستند (۷-۵). حرکات بدن را قسمتی از مغز که عقده‌های قاعده‌ای[4] نامیده می‌شوند، تنظیم میکند. سلول‌های این بخش به وجود تعادل مناسبی از دو انتقال دهنده عصبی دوپامین و استیل کولین نیاز دارند. تخریب سلول‌های ترشح کننده دوپامین و درنتیجه افزایش نسبت استیل کولین به دوپامین در این عقده‌ها، سبب بوجود آمدن علائم ترمور، سفتی عضلات و کندی حرکات مبتلایان به این بیماری است (۹, ۸). در مراحل اولیه بیماری، ارتعاش اندام‌ها ملایم بوده و معمولاً تنها در یک طرف بدن رخ می‌دهد، اما با پیشرفت بیماری فرد دیگر قادر به کنترل لرزش شدید اندام‌ها به ویژه هنگامی که می‌خواهد تمرکز بیشتری داشته باشد، نخواهد بود (۱۱, ۱۰, ۸). اگرچه پژوهشگران تاکنون موفق به کشف ارتباط میان جهش در ژن‌های SNCA و LRRK۲ و بروز پارکینسون در افراد شدند، اما از آنجا که ژنتیک، تنها علت حدود ۱۰درصد از موارد ابتلا به این بیماری محسوب میشود، علت اصلی ابتلا به این بیماری تا به امروز ناشناخته مانده است (۱۳, ۱۲). دانشمندان بر این باورند در شروع این بیماری، ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی موثر اند. در نمونه‌های نادر، ابتلا به پارکینسون ممکن است در اثر عفونت‌های ویروسی یا مواجه با ترکیبات سمی همچون: مونواکسیدکربن، آفت کش‌ها یا فلز منگنز رخ دهد. تعداد مبتلایان به پارکینسون چیزی بین ۷ تا ۱۰ میلیون نفر در کل جهان برآورد شده است. اگرچه شیوع این بیماری در تمام مناطق دنیا یکسان است اما احتمال ابتلا به پارکینسون در مردان ۱/۵ برابر بیش از زنان است. شیوع این بیماری در ایران چیزی حدود دو نفر در هر هزار نفر یعنی جمعاً حدود ۱۶۰ هزار نفر در سال است (۱۶-۱۴).

از آنجا که این بیماری بیشتر در سنین پیری بروز پیدا می‌کند، بیماران ممکن است علائم پارکینسون را به تغییرات ناشی از افزایش سن (مثلاً، کندی حرکات را به آرام شدن عادی در سنین بالا ، سفت شدن عضلات را به آرتروز و حالت قوز را به افزایش سن یا پوکی استخوان) ربط بدهند. هرچند این بیماری درمان قطعی ندارد اما می‌توان از جراحی به روش تالاموتومی[5] (در این روش بخشی به نام گوی رنگ‌پریده[6] که موجب سختی و کند شدن حرکات بدن می‌شود، در مغز تخریب می‌شود)، پالیدوتومی[7] (در این روش بخشی از تالاموس که در ایجاد رعشه ها نقش دارد، تخریب می‌شود) یا تحریک عمقی مغز[8] (در این روش بسته به نوع علائمی که باید بهبود پیدا کند، الکترودی در نقطه‌ی خاصی از مغز بیمار قرار داده می‌شود) برای درمان آن استفاده کرد (۱۹-۱۷). کاردرمانی و فیزیوتراپی نیز می‌توانند نقش بسیار زیادی در مهار پیشرفت بیماری و بهبود عملکرد فرد ایفا کند (۲۰). به علاوه، درمان دارویی به کمک داروهای افزاینده سطح دوپامین مغزی نیز می‌توانند در معالجه بیماران راهگشا باشند. هر چند که از نفوذ ناچیز اغلب داروها به سد خونی- مغزی، فراهمی زیستی اندک، تخریب آنزیمی، نیمه عمر کوتاه و متابولسیم سریع داروها پیش از رسیدن به محل مورد نظر به‌عنوان اصلی‌ترین چالش‌های پیش‌روی این امر یاد می‌شود (۲۳-۲۱).

نانوپزشکی شاخه‌ای از علم پزشکی است که سعی می‌کند تا با بهره‌گیری از فناوری نانو به درمان بیماران، تشخیص بیماری‌ها، پیشگیری از آن‌ها و ارتقا سطح سلامت بشری بپردازد. اگرچه این حیطه شامل گستره وسیعی از به کار بردن نانومواد در امور پزشکی به منظور افزایش محلولیت داروها، آزادسازی کنترل شده، تصحیح الگوی توزیع در بدن و افزایش فراهمی

[1] Parkinson's Disease
[2] James Parkinson
[3] Dopamine
[4] Basal Ganglia
[5] Thalamotomy
[6] Globus Pallidus
[7] Pallidotomy
[8] Deep Brain Stimulation



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]
[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

زیستی است، اما استفاده از نانوذرت به منظور داروسانی و رسانشِ مواد دارویی به محل مورد نظر بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. اساساً، با کاهش اندازه ذره‌ای نسبت سطح به حجم ذرات افزایش یافته و این مورد می‌تواند به افزایش نفوذپذیری ساختار مورد نظر از خلال سدهای محافظتی بدن همچون پوست، غشاهای مخاطی و سد خونی- مغزی منجر شود. همچنین، بسیاری از نانوذرات قابلیت بارگذاری و محبوس سازی طیف وسیعی از ترکیبات آب‌دوست و آب‌گریز را در قالب فضاهایی مجزا ارائه می‌دهند. این ویژگی‌ها سبب استفاده روزافزون این دسته از نانوذرات به‌عنوان حامل‌های دارویی مناسب جهت مبارزه با انواع بیماری‌ها گشته است (۲۵, ۲۴). در این مطالعه قصد داریم تا به بررسی کاربرد بالقوه نانوذرات برای داروسانی در درمان بیماری پارکینسون بپردازیم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مروری بوده و جست‌وجوی مقالات از ابتدای سال ۱۹۹۰ تا ماه آگوست ۲۰۲۴ صورت گرفته است. به این منظور، در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus, PubMed، ISC و Google scholar با استفاده از کلید واژگانی همچون: بیماری پارکینسون، درمان بیماری پارکینسون[9]، نانوذرات[10]، نانوذرات پلیمری[11]، نانوذرات لیپیدی[12]، کاربردهای بالقوه[13] و داروسانی[14] جست‌وجو انجام گرفته با توجه به میزان ارتباط به هدف مطالعه، سال انتشار، مشخصات مجله و اعتبار علمی آن با استفاده از سامانه منبع یاب وزرات بهداشت از طریق جست‌وجوی موضوعی لیست مجلات و مشخصات آن‌ها، مقالات جمع‌آور گردیدند. بر این اساس، تعداد ۱۰۶ مقاله مرتبط بر اساس معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند. غیر مرتبط بودن مطالعات با موضوع پژوهش، انتشار مطالعه به زبان‌های مختلف به جز انگلیسی و نیز نداشتن متن کامل سبب خارج شدن از مقالات از ترتیب بررسی گردید تا در نهایت تعداد ۷۵ مقاله جهت نوشتن متن نهایی مورد استفاده قرار گیرند. همچنین، در مرحله جستجوی اولیه مقالات یافت شده غربالگری شده و مقالات تکراری حذف شدند. سپس، موارد یافت شده با مشاوره همکاران جهت نوشتن مقاله مورد بررسی مجدد قرار گرفته و فرآیند نوشتن متن مقاله آغاز گردید. در نهایت، مقاله مروری نوشته شده و تصحیحات لازم بر روی آن صورت گرفت.

## یافته‌ها

همانطور که گفته شد، پارکینسون درمان قطعی ندارد و استفاده از داروهایی مثل لوودوپا[15] که یک پیشساز دوپامین است، تنها می‌توانند علائم بیماری را تا حدی کاهش دهند. به علاوه اثرات این داروها محدود به مسیر دوپامینرژیک بوده و هیچ مدرکی مبتنی بر توانایی این داروها در کاهش تخریب نورون‌های مغزی وجود ندارد (۲۶). همچنین استفاده از این دارو ها مخصوصا در افراد مسن، اغلب با عوارض جانبی همچون آریتمی، ناراحتی‌های گوارشی، حرکات غیر ارادی، تغییرات خلق و خو، توهم و لیبیدو همراه است (۲۷). بنابر این، به علت اثرات جانبی زیاد داروهای مورد استفاده در کنار ساختمان حساس، نیمه عمر پایین، عبور اندک از سد خونی- مغزی و نیز لزوم حفظ حداقل غلظت موثره دارو در طی مدت زمانی مشخص، نیاز به بهرگیری از حاملی انتخابی، ارزان و غیرایمیونوژن (تحریک زا برای سیستم ایمنی بدن) که بتواند این مشکلات را حل کرده و به نحو موثری پیشرفت بیماری را متوقف کند، امروزه بیش از پیش مطرح گردیده است (۲۸). بر همین اساس، استفاده از نانوذرات برای رسانشِ مواد دارویی می‌تواند انقلابی در سامانه‌های دارو درمانی متداول پارکینسون بوجود آورد. کاهش عوارض جانبی، بهبود میزان عبور محتویات از سد خونی- مغزی و محافظت آنها از تخریب، تنها بخش کوچکی از مزایای بکارگیری این ساختار های نانومتری است (۲۹). از جمله مهم‌ترین سامانه‌های داروسانی به کمک فناوری نانو میتوان به نانوذرات لیپیدی و نانوذرات پلیمری اشاره کرد. نانوذرات لیپیدی وزیکول‌های متشکل از ملکول‌های دوگانه دوست‌اند که در محیط‌هایی در غلظت‌های بالاتر از حداقل غلظت میسلیِ شدن[16] آرایشی خاص را به خود گرفته و ساختارهای کُره مانند شکل می‌دهند. بسته به نوع مولکول به کار رفته، ساختار تشکیل شده می‌تواند تک لایه لیپیدی (میسل)، دو لایه لیپیدی (لیپوزوم‌ها، نیوزوم‌ها، حامل‌های لیپیدی نانوساختار[17]، نانوذرات لیپیدی جامد[18] با نانوامولسیون‌ها باشد. در صورت استفاده از مواد پلیمری همچون کوپولیمر پلی لاکتیک گلایکولیک اسید (PLGA)[19]، ذرات حاصل به نانوذرات پلیمری موسوم خواهند بود اگرچه نانوذرات پلیمری اساساً از واحدهای تشکیل دهنده متفاوتی در مقایسه با نانوذرات لیپیدی ساخته شده‌اند اما این ساختارها نیز همانند مورد قبل به طور کلی شامل دو بخش آب‌دوست و آب‌گریز می‌شوند. دندریمرها[20] دسته‌ی به‌خصوص از نانوذرات پلیمری هستند که از دو بخش آب‌دوست و آب‌گریز به کمک مولکول‌های شاخه‌داری که حاوی واحدهای تکرار شونده هستند، تشکیل می‌شوند (۳۱, ۳۰). به طور کلی، نانوذرات لیپیدی و پلیمری می‌توانند در قسمت آب‌گریز خود انواع ملکول‌های چربی دوست را محبوس کرده و آن‌ها را از گزند شرایط محیطی مصون نگه دارند. همچنین، ماهییت دوگانه دوست این ترکیبات سبب عبور بهتر ترکیبات بارگذاری شده از سدهای

[9] Parkinson's disease treatment
[10] Nanoparticles
[11] Polymeric nanoparticles
[12] Lipid-based nanoparticles
[13] Potential applications
[14] Drug delivery
[15] Levodopa
[16] CMC: Critical Micelle Concentration
[17] NLC: Nanostructured Lipid Carriers
[18] SLN: Solid Lipid Nanoparticles
[19] PLGA: Poly (lactic-co-glycolic acid)
[20] Dendrimers

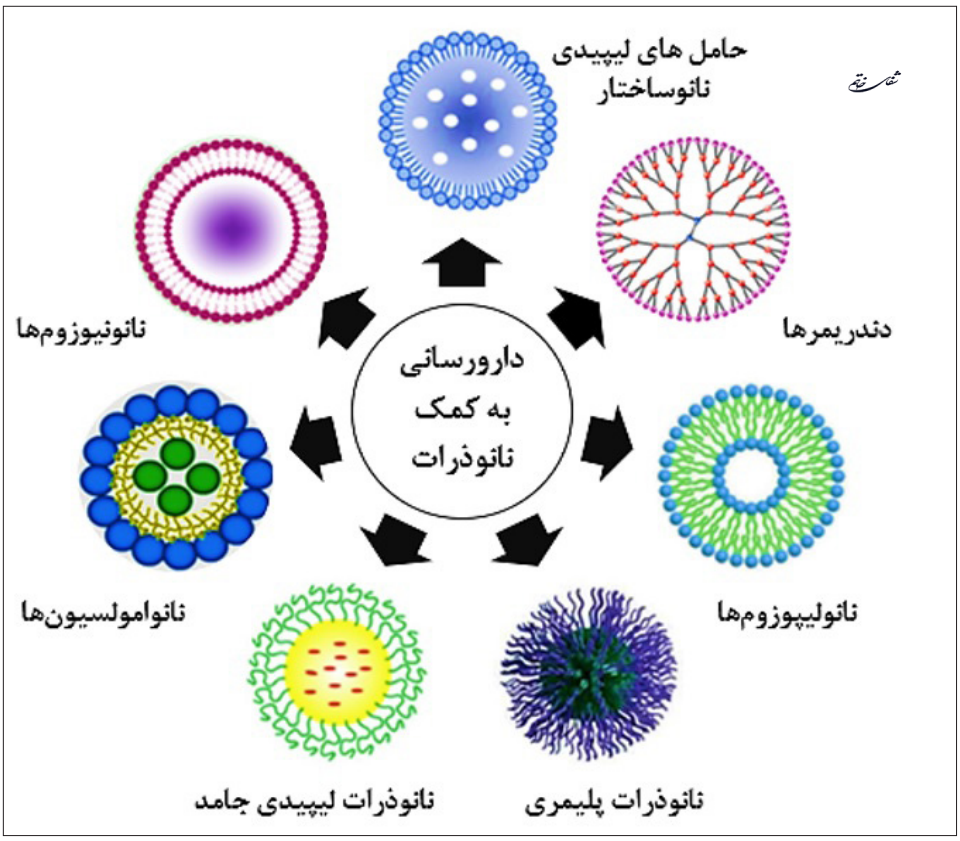


[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]
[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

زیستی و فراهمی زیستی بیشتر در مقایسه با داروی آزاد خواهد شد. به علاوه، امکان انتخابی کردن اثرات و محل تجمع نانوذرات در بدن از طریق قراردادن عوامل انتخابگر (برای مثال، پادتن‌هایی که برای اتصال به یک محل خاص اختصاصی شده اند)، سبب توجه و اقبال روزافزون دانشمندان به این دسته از سامانه‌های دارورسانی شده است (۳۳, ۳۲). این ویژگی‌ها در کنار توانایی اصلی این ذرات، یعنی بارگیری داروهای ضد پارکینسون، آن‌ها را به حامل‌هایی بسیار کارامد برای مبارزه با پارکینسون تبدیل کرده است (۳۴, ۲۹). برخی از مهم‌ترین سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات در شکل یک ارائه شده‌اند.

تاکنون، دانشمندان موفق به فرموله کردن بسیار از داروهای ضد پارکینسون با استفاده از نانوذرات شده‌اند؛ ساخت و بررسی اثرات درمانی فرمولاسیون داخل بینی[21] از داروی بروموکریپتین با استفاده از نانونیوزوم‌های پایدار و درصد محبوس‌سازی ۳/۶ ± ۷۵/۸ درصد برای افزایش جذب مغزی ترکیب مورد نظر که در سال ۲۰۲۳ صورت گرفت، نمونه از تلاش‌های صورت گرفته در این باره است. در مقایسه با فرمولاسیون‌های تزریقی، این دسته از فرمولاسیون‌ها مقبولیت بیشتری داشته و با فراهم آوردن شیوه‌ای غیر تهاجمی برای عبور از سد خونی- مغزی، اثر گذاری هرچه بیشتر بر نورون‌ها را نیز سبب می‌شود. همچنین، این روش استفاده فاقد محدودهای متداول راه مصرف خوراکی شامل تخریب گسترده آنزیمی و اثر اول کبدی می‌باشد. در مطالعه‌ای دیگر، دانشمندان موفق به تهیه نانولیپوزوم‌های پگلیله شده و محتوی داروی پرامی‌پکسول به‌عنوان یک سامانه دارورسانی کارآمد با اندازه نانو برای درمان بیماری پارکینسون شدند (۳۵). پگلیله کردن فرآیندی است که با قرار دادن ملکول‌های پلی‌اتیلن گلیکول[22] بر سطح ذرات، خواص سطحی آن‌ها تغییر می‌کند تا به این ترتیب سازگاری بیشتری با محیط بدن پیدا کنند (۳۵). روپی‌نیرول[23] یکی از داروهای مورد استفاده در درمان علامتی پارکینسون (سفتی، لرزش و اسپاسم عضلانی و کنترل ضعیف عضلات) است که برخی از اثرات دوپامین را در بدن تقلید می‌کند. عوارض گوارشی، افت فشار خون وضعیتی و توهم از جمله مهم‌ترین عوارض جانبی این دارو هستند. ازطرفی، از آنجا که این عوارض وابسته به دوز هستند، ساخت فرمولاسیونی که بتواند حداقل غلظت موثر را برای مدت زمانی طولانی حفظ کند، این عوارض را به طرز قابل توجه کاهش خواهد

**تصویر ۱**- تعدادی از مهم‌ترین سامانه‌های دارورسانی برپایه فناوری نانو جهت بارگذاری ترکیبات دارای اثرات درمانی بالقوه و مبارزه با بیماری پارکینسون.




[21] Intranasl
[22] PEG: Polyethylene glycol
[23] Ropinirole



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]
[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

داد. بر همین اساس دانشمندان هندی اقدام به تهیه نانوامولسیون روپی‌نیرول برای استفاده‌ی پوستی (ترانس درمال) با پاییه ژل از این دارو کردند. فرمولاسیون طراحی شده است، نه‌تنها فراهمی زیستی روپی‌نیرول را افزایش می‌دهد، بلکه دوز مورد نیاز بارگیری و عوارض جانبی آن را نیز به طرز قابل توجه‌ای کاهش می‌دهد (۳۶).

انتخابی کردن محل اثر گذاری داروها یکی از اصلی‌ترین چالش‌های پیش روی محققان در زمینه توسعه داروهاست. اساساً، هدف از این کار هدایت دارو به محل خاص اثرگذاری در بدن و در عین حال به حداقل رساندن اثرات در سایر بخش‌هاست. از این رو، تحویل انتخابی می‌تواند عوارض جانبی را کاهش داده و در مقابل اثربخشی داروها و نتایج بالینی بیماران را بهبود ببخشد. در این باره، یکی از جالب توجه‌ترین خصوصیات نانوذرات امکان انتخابی کردن اثرات بالینی از طریق قرار دادن عوامل انتخابگر بر سطح آن‌ها است به طوری که ذرات برای تجمع در محل مورد نظر اختصاصی می‌شوند. لاکتوفرین[24] یک گلیکوپروتئین از خانواده ترانسفرین هاست که تمایل بالایی به جذب آهن آزاد دارد. وجود تعداد زیادی گیرنده لاکتوفرین بر سطح سلول‌های اندوتلیال عروق CNS، این پروتوئین حلقوی ۸۰ کیلودالتونی را به گزینه‌ای مناسب برای انتخابی کردن محل تجمع نانوذراتی که قرار است به طور اختصاصی بر CNS اثر بگذارند، تبدیل کرده است. برای نمونه، قراردادن ژن GDNF انسانی[25] درون دندریمرهای ۵ نسله PAMAM[26] که به لاکتوفرین متصل شده بودند. بهبود حرکات ارادی، کاهش سرعت فقدان نورون‌های دوپامینرژیک و افزایش سطح انتقال دهنده‌های مونوآمینی مثل دوپامین و اپی‌نفرین در مغز، از جمله اثراتی بود که در نتیجه استفاده از این دندریمرها در موش‌های مبتلا به پارکینسون مشاهده گردید (۳۷).

استفاد از اثرات سودمند نانوذرات در مبارزه با بیماری پارکینسون تنها به افزایش اثربخشی درمان‌های موجود و کاهش عوارض جانبی دارودرمانی محدود نمی‌شود. علاوه بر ترکیباتی که اثرات درمانی آن‌ها در برابر بیماری پارکینسون به اثبات رسیده است، دانشمندان موفق به کشف و معرفی برخی دیگر از ترکیبات فعال زیستی با کاربرد بالقوه بر ضد این بیماری گشته اند. از این رو، با بهره‌گیری از ویژگی‌های منحصر به فرد نانوذرات می‌توان از اثرات سودمند این دسته از ترکیبات که اثرات آن‌ها تاکنون در درمان بیماری پارکینسون مورد مطالعه قرار نگرفته است نیز استفاده کرد. Q۱۰ یک آنتی اکسیدان کم محلول و داخل سلولی است که از طریق بهبود عملکرد میتوکندری، نقش مهمی در سرکوب انواع استرس‌های اکسیداتیو و التهابات نورونی دارد. بنابراین قرار دادن Q۱۰ در ساختاری مثل نانومیسل ها که بتواند این ترکیب حساس را از تخریب آنزیمی حفظ کرده و پس از عبور از سد خونی- مغزی به محل نورون‌های آسیب دیده هدایت کند، راهی موثر جهت توقف یا حداقل، کاهش سرعت تخریب نورون‌هاست (۳۸). به طور کلی، فرض بر این است که اثربخشی کوآنزیم Q۱۰ به دلیل محلولیت ناچیز در آب، فراهمی زیستی اندک و عدم نفوذ موثر به مغز مختل می‌شود (۳۹). از این رو، استفاده از نانوذرات می‌تواند سبب افزایش اثربخشی این ترکیب شود. در پژوهشی که درسال ۲۰۱۸ صورت گرفت، دانشمندان موفق به تهیه نانوامولسیون کوآنزیم Q۱۰ برای استفاده از اثرات آنتی‌اکسیدانی این ترکیب و کاهش آسیب‌های وارده در مدل حیوانی مورد آزمایش شدند. یکی از دلایل احتمالی ابتلاء به پارکینسون، تخریب نورون‌های دوپامینرژیک عقده های قائده‌ای و در نتیجه بوجود آمدن یکسری تجمعات پروتوئینی داخل نورونی به نام اجسام لووی[27] و یا در مقیاس بزرگتر، نوریت‌های لووی[28] (نوریت: یک اصطلاح کلی است که به مجموعه ای از فرایندهای در حال انجام در سلول های عصبی اطلاق می‌شود) می‌باشد. بر اساس پژوهش‌های صورت گرفته، پروتوئین α-synuclein اصلی‌ترین ترکیب سازنده این تجمعات است (۴۰, ۴۱). یکی از راهکارهای پیشنهادی جهت حل این مشکل و توقف تشکیل تجمعات پروتوئینی، کاهش تولید α-synuclein در سلول‌هاست که این کار را می‌توان به کمک نانوذرات و از طریق وارد کردن RNA سرکوبگر ژن کد کننده این پروتوئین به نورون‌ها انجام داد. RNA کوچک سنجاق سری (shRNA)[29] و RNA های داخل سلولی سرکوبگر (siRNA)[30] انواعی از RNA های مصنوعی هستند که از آن‌ها می‌توان برای سرکوب بیان ژن‌های مختلف استفاده کرد. در پژوهشی که توسط محققان ایتالیایی صورت گرفت، نانولیپوزوم‌های آنیونی بارگذاری شده با کمپلکس siRNA- پروتامین برای خاموش کردن ژن α-synuclein مورد استفاده قرار گرفتند. به این تریب، بار منفی واحدهای تشکیل دهنده لیپوزوم با بار مثبت پروتامین خنثی شده و یک ساختار پایدار تشکیل می‌شود. از آنجا که گلیکوپروتئین‌های ویروس هاری برای تجمع در سیستم عصبی مرکزی اختصاصی هستند، قرار دادن پپتید مشتق شده از آن‌ها به‌عنوان عامل هدف‌گیری برروی نانوذرات سبب اختصاصی شده محل اثر گذاری خواهد شد (۴۲).

فاکتور نوروتروفی (رشد نورونی) گرفته شده از رده‌ی سلولی گلیا (GDNF)[31] پروتوئین کوچکی است که توسط ژنی به همین نام کد می‌شود. و توانایی زیادی در محافظت از انواع نورون‌ها دارد. بنابراین پیدا کردن راهی برای اعمال اثرات محافظتی این پروتوئین بر نورون‌ها

[24] Lactoferrin
[25] h-GDNF: human Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor
[26] Polyamidoamine
[27] Lewy bodies
[28] Lewy neurites
[29] Short hairpin RNA
[30] Small interfering RNA
[31] GDNF: Glial cell line-derived neurotrophic factor

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]
[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

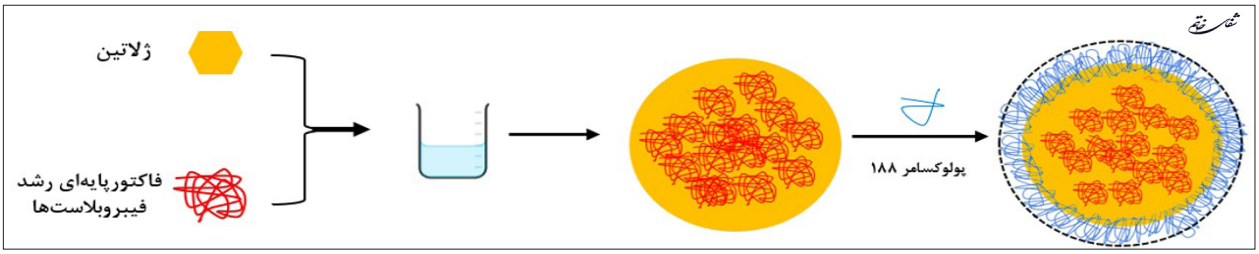
با توجه به عبور ناچیز آن از سد خونی- مغزی و ماهیت حساس به تخریب، احتمالا کمک شایانی به کاهش انواع آسیب‌های نورونی خواهد کرد. قراردادن ژن کدکننده GDNF، خود پروتوئین و یا آگونیست گیرنده‌ی آن درون حاملی مناسب که به صورت اختصاصی نورون های دوپامینرژیک را هدف بگیرد، ۳ راهکار اساسی برای استفاده از اثرات محافظتی این ترکیب می‌باشند. از این رو، در مطالعه‌ای پژوهشگران سعی کردند تا با محبوس سازی پروتوئین GDNF درون حامل‌های لیپیدی نانوساختار (NLC) که سطح آنها توسط کیتوزان پوشیده شده است، از اثرات محافظتی این ترکیب در قالب یک فرمولاسیون داخل بینی برای درمان بیماری پارکینسون استفاده کنند. همچنین، پوشاندن سطح نانوذرات با کیتوزان سبب سازگاری هرچه بیشتر آن‌ها را با محیط بدن شده و قراردادن پپتید TAT[32] که برای اتصال به نورون‌های دوپامینرژیک تمایل زیادی دارد، اثرات انتخابی این ساختار را بهبود می‌بخشد. نتایج این تحقیق حاکی از توانایی بالای نانوساختار در بهبود عملکرد طبیعی نورون‌های دوپامینرژیک و همچنین افزایش قابل توجه سطح پروتئین Iba۱[33] است (۴۳). از Iba۱ به‌عنوان پروتئینی یاد می‌شود که در سلول‌های میکروگلیا بیان شده و با اتصال به کلسیم اثرات محافظتی خود را بر روی نورون‌ها اعمال می‌کند (۴۴).

فاکتور پایه‌ای رشد فیبوبلاست‌ها[34] نیز نوعی فاکتوری نوروتروفی است که استفاده از آن می‌تواند تاثیرات مثبتی در بهبود بیماری پارکینسون داشته باشند. برای مثال، تهیه فرمولاسیون داخل بینی از نانوذرات پلیمری ژلاتین و اتصال پولوکسامر ۱۸۸[35] بر سطح آنها که سبب سازگاری هرچه بیشتر این فرمولاسیون با محیط بدن می‌شود نمونه از بهره‌گیری از اثرات سودمند فاکتور پایه‌ای رشد فیبوبلاست در جهت مبارزه با بیماری پارکینسون است (تصویر ۲) (۴۵).

از گیاهان به‌عنوان یکی از مهم‌ترین منابع معرفی داروهای جدید یاد می‌شود (۷). کورکومین[36] ماده موثره موجود در زرد چوبه است که بنابر مطالعات صورت گرفته می‌توان از اثرات آنتی اکسیدانی آن در طیف گستره از بیماری‌ها از جمله پارکینسون استفاده کرد. هرچند که انحلال پذیری اندک در محیط آبی، متابولیسم سریع، عبور ناچیز از سد خونی- مغزی و اعمال اثرات به صورت غیر انتخابی، توانایی درمانی این ترکیب برای مبارزه با پارکینسون را کاهش می‌دهد. طبق پژوهش های انجام گرفته، استفاده همزمان کورکومین با پیپرین[37]، فراهمی زیستی هردو را افزایش می‌دهد. بنابراین، با توجه به اثرات آنتی اکسیدانی و محافظتی پیپرین، تهیه ساختاری که بتواند هر دو این ترکیب‌ها را با هم در خود محبوس ساخته و به سمت نورون‌های آسیب دیده هدایت کند، می‌تواند اثرات قابل قبولی در بهبود مبتلایان به پارکینسون داشته باشد. در این باره، قراردادن این دو ترکیب درون نانوذرات لیپیدی تشکیل شده از گلیسریل مونواولئات[38] و پوشاندن سطح آنها با انواع مختلفی از سورفاکتانت‌ها می‌تواند سبب مصون ماندن هرچه بیشتر این ترکیبات در برابر تخریب آنزیمی و غیر آنزیمی گشته و در نتیجه به بهبود فراهمی زیستی و اثرات درمانی منجرشود (۴۶). همچنین، استفاده از نانوذرات پلیمری ساخته شده PLGA برای بارگیری این ترکیب نیز اثرات قابل توجه بر افزایش فراهمی زیستی و افزایش نیمه عمر آن‌ها در بدن خواهد داشت (۴۷).

رزوراترول[39] ترکیبی از دسته استیلبنوئید ها[40] و نوعی فنول طبیعی است که در مواد غذایی چون انگور قرمز، سرکه قرمز، شکلات تلخ، دارچین، تمشک و بادام زمینی به فراوانی یافت می‌شود. این ترکیب که اولین بار در سال ۱۹۹۰ کشف شد، از خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار بالایی برخوردار است به نحوی که می‌توان از اثرات سودمند آن در طیف وسیعی از بیماری‌های مرتبط با تولید افسار گسیخته رادیکال‌های آزاد همچون پارکینسون بهره ببرند. قراردادن رزوراترول درون نانوذرات پلیمری پلی‌لاکتیک اسید و سپس پوشاندن سطح آنها با پلی سوربات ۸۰ به منظور بهبود انحلال پذیری و سازگاری زیستی با محیط فیزیولوژیک، که توسط محققان برزیلی انجام گرفت، مثالی از بکارگیری اثرات محافظتی این ترکیب در مقابل

**تصویر ۲**- تهیه نانوذرات ژلاتینی محتوی فاکتور پایه‌ای رشد فیبروبلاست‌ها و پوشاندن سطح آن‌ها را با پولوکسامر ۱۸۸.




[32] Transactivator of transcription
[33] Ionized Calcium Binding Adaptor Molecule 1
[34] BFGF: Basic Fibroblast Growth Factor
[35] Poloxamer 188
[36] Curcumin
[37] Piperin
[38] GMO: Glycerol monooleate
[39] Resveratrol
[40] Stilbenoid



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]
[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

استرس‌های اکسیداتیو وارده به نورون‌ها است (۴۸). ترکیبات فعال گیاه جینسینگ، تحت اصطلاح کلی جینسنوزیدها[41] شناخته می‌شوند. اگرچه این ترکیبات بسته به گونه گیاهی که از آن استخراج شده‌اند، تفاوت‌هایی باهم دارند ولی به طور کلی در دو زیر گروه اصلی پروتوپاناکسادیول[42] و پروتوپاناکساتریول[43] جای می‌گیرند (۴۹). این ترکیبات باتوجه به خواص آنتی اکسیدانی بسیار بالا، توانایی به دام اندازی رادیکال‌های آزاد بویژه رادیکال‌های پراکساید را در اندام‌های مختلف بدن دارند. برهمین اساس، یکی دیگر از راهکارهای محافظت از نورون‌ها در برابر استرس های اکسیداتیو وارده، استفاده از این ترکیبات گیاهی در قالب فرمولاسیون‌هایی است که بتواند آنرا به سمت سلول‌های نورونی هدایت کنند. برای نمونه، استفاده از نانولیپوزوم‌های پگلیله شده ۱۵۰ نانومتری ساخته شده از DPPC[44] برای محبوس سازی جینسنوزیدها، علاوه بر افزایش توانایی عبور از سد خونی- مغزی ، فعالیت محافظتی، فراهمی زیستی و انحلال پذیری این ترکیبات را هم جهت دارورسانی از طریق مخاط بینی بهبود می‌بخشند (۵۰).

بر اساس مطالعات صورت گرفته، فلاونوئید ۸،۷-دی هیدروکسی فلاون که به طور طبیعی در بسیاری از گیاهان یافت می‌شود اثرات مفیدی در بهبود بیماری پارکینسون دارد. در مطالعه‌ای پژوهشگران موفق به بارگذاری این ترکیب در نانولیپوزوم‌ها در قالب یک فرمولاسیون داخل بینی شدند تا به این ترتیب، داروی مورد نظر به طرز مناسب و موثری به مغز تحویل داده شود (۲۵).

کاتشین[45] یک آنتی‌اکسیدان طبیعی و پلی فنولیک است که در بسیاری از مواد غذایی همچون: چای و انواع میوه‌ها یافت می‌شود. اثرات آنتی اکسیدانی این ترکیب به قدر زیاد است که به تازگی از آن برای تهییه فرمولاسیون های ضد سرطان هم استفاده شده است (۵۱). فلاونوئید کوئرستین[46] که به مقدار زیاد در انواع سبزیجات، زعفران، میوه‌ها و دانه ها مثل کلم کالی و پیاز قرمز یافت می‌شود، توانایی قابل توجه‌ای در به دام اندازی رادیکال‌های آزاد، محافظت از نورون‌ها و افزایش کارایی سیستم عصبی دارد. از اثرات آنتی اکسیدانی این ترکیب بسیار تلخ نیز همانند مورد قبل میتوان در مهار پیشرفت پارکینسون استفاده کرد (۵۲). لیکوپن[47] ماده موثره گوجه فرنگی است که به خانواده کاتنوئیدها تعلق دارد. این ترکیب نیز همچون دو مورد قبلی، اثرات محافظتی قابل توجهی در مقابله با استرس‌های اکسیداتیو دارد (۵۳).

ماهیت لیپوفیل و انحلال پذیری اندک در محیط فیزیولوژیک، حساسیت به تخریب آنزیمی، عبور ناچیز از سد خونی- مغزی (به دلیل وجود تعداد زیادی گروه قطبی)، فراهمی زیستی اندک و لزوم اعمال حداکثر اثرات محافظتی بر انواعی مشخصی از نورون‌ها، سبب شد تا محققان به فکر طراحی فرمولاسیون‌هایی مناسب برای بارگیری این ترکیات بیفتند (۵۴). در جدول یک تعدادی ازاین فرمولاسیون‌ها را مشاهده می‌نماییم.

علاوه بر ساختارهایی که تا کنون به آن‌ها پرداخته شد، می‌توان از اثرات مفید دسته دیگری موسوم به نانوذرات فلزی نیز در مبارزه با بیماری پارکینسون بهره جست. نانوذرات فلزی ذراتی با ابعاد ۱ تا ۱۰۰ نانومتر هستند که خواص نوری، الکتریکی و مغناطیسی منحصر

**جدول ۱**- برخی از نانوذرات محتوی ترکیبات فعال استخراج شده از گیاهان برای درمان بیماری پارکینسون.

| ماده فعال | ابعاد اندازه ذره ای (نانومتر) | روش ساخت | منبع |
|---|---|---|---|
| کورکومین | ۱۹۰ | نانو ذرات لیپیدی جامد | (۵۵) |
| | ۱۵۸ | نانوذرات پلیمری PLGA | (۴۷) |
| رزوراترول | ۲۴۱ | نانوکپسول محتوی رزوراترول | (۵۶) |
| | ۱۰۰ | نانوذرات پلیمری PLGA | (۵۷) |
| جینسنوزید | ۱۵۰ | نانولیپوزوم | (۵۰) |
| کوئرستین | ۲۰۰ | نانو ذرات لیپیدی جامد | (۵۸) |
| | ۶۲/۳–۱۹۱/۵ | نانولیپوزوم | (۵۹) |
| لیکوپن | ۱۵۰-۱۶۰ | حامل های لیپیدی نانوساختار | (۶۰) |
| | ۱۰۰-۲۰۰ | نانوامولسیون | (۶۱) |
| کاتشین | ۷۱/۷ | نانولیپوزوم | (۶۲) |

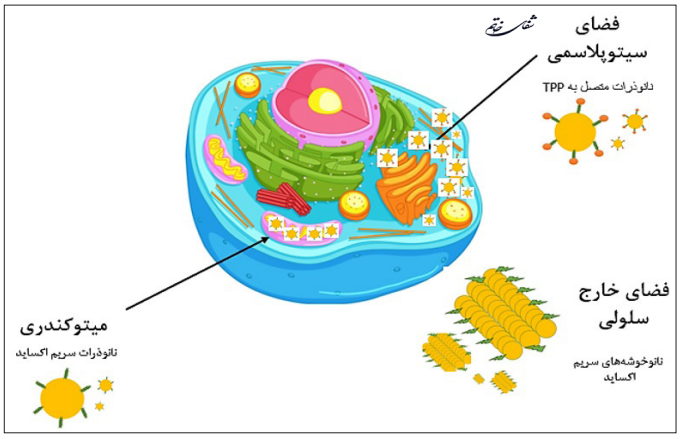
[41] Ginsenosides
[42] Protopanaxadiol
[43] Protopanaxatriol
[44] Dipalmitoylphosphatidylcholine
[45] Catechin
[46] Quercetin
[47] Lycopene



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]
[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

به فردی از خود نشان داده و از فلزات خالصی مانند طلا، نقره، تیتانیوم، روی، پلاتین، سریم، آهن و تالیم ساخته می‌شوند (۶۳، ۲۴). همانطور که پیشتر گفته شد، تجمعات داخل سلولی پروتوئین α-Synuclein به صورت نوریت‌های لووی، یکی از عوامل اصلی تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و بروز بیماری پارکینسون محسوب می‌شوند. از سویی، کاهش تولید این پروتوئین از طریق وارد کردن RNA سرکوبگر ژن کد کننده آن به نورون‌ها یکی از راه‌های محتمل برای مبارزه با بیماری پارکینسون محسوب می‌شود. در پژوهشی که توسط محققان چینی انجام گرفت، کارایی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن[48] برای رساندن shRNAها به نورون‌های دوپامینرژیک بررسی شد. براساس نتایج این پژوهش، پوشاندن سطح این نانوذرات با اولئیک اسید سبب افزایش پایداری نانوذرات و نیز تسهیل عبور آن‌ها از سد خونی- مغزی نیز می‌شود. به علاوه، دارا بودن خواص سوپرپارامغناطیسی موجب می‌شود تا اعمال میدان مغناطیسی خارجی با رزونانس نانوذرات اکسید آهن و آزاد شدن سریع محتویات همراه باشد (۶۴). یکی دیگر از راهکارهای مبارزه با پارکینسون، استفاده از سلول‌های بنیادی است. توانایی تمایز به نورون های دوپامینرژیک و جایگزینی نورون‌های ازدست رفته در کنار ترشح فاکتورهای که اثرات محافظتی و ترمیم‌کنندگی بر نورون‌های آسیب دیده دارند، این روش را به گزینه‌ای قابل اطمینان برای درمان قطعی پارکینسون تبدیل کرده است. علاوه بر بحث‌های اخلاقی، تنها چالش‌های پیشروی این روش القای تمایز در جهت تولید نورون‌های دوپامینرژیک از میان میلیون‌ها نوع سلولی است که بلقوه می‌توانند از آن‌ها ایجاد شوند. بر طبق پژوهش‌های صورت گرفته توسط محققان تایوانی، استفاده از نانوذرات اکسید آهن پوشیده شده با دکستران، می‌توانند به پیشبرد این روند کمک شایانی کند. هرچند مکانیسم این اثر هنوز به طور کامل کشف نشده اما نتایج این پژوهش از کاهش سرعت ازدست‌رفتن انواع نورون‌ها، القا تمایز به سمت تولید نورون‌های دوپامینرژیک و افزایش توانایی این سلول‌ها برای استقرار در نواحی آسیب دیده مغزی حکایت می‌کند (۶۵). به علاوه، برخی از نانوذرات فلزی همچون نانوذرات سریم اکساید[49] خود و بدون هیچ ماده موثره دیگری، می‌توانند اثرات محافظتی آنتی اکسیدانی و ضد آپوپتوزی بر نورون‌ها داشته باشند. تجمیع آسیب‌های ناشی از تولید گونه‌های آزاد اکسیژن به سبب اختلال در عملکرد طبیعی میتوکندری و نیز التهابات نورونی، یکی از دلایل اصلی کاهش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک و در نهایت، مرگ آنهاست. توانایی اندک سیستم آنتی اکسیدانی مغز در کنار فراوانی لیپیدهای که بالقوه مستعد اکسید شدن می‌باشند، این ناحیه را بیش از سایر قسمت‌های بدن نسبت به اکسیداسیون و اثرات رادیکال‌های آزاد اکسیژن[50]، حساس کرده است. به علاوه، برهمکنش نانوذرات سریم اکساید با اسیدآمینه‌های انتهایی پروتوئین α-Synuclein از طریق ایجاد ممانعت فضایی و مهار فعالیت کاتابولیتی این اسیدآمینه‌ها می‌تواند از تشکیل تجمعات لووی نیز جلوگیری به عمل آورد (۶۸-۶۶). در پژوهشی، محققان پس از طراحی نانوذرات سریم اکساید با اندازه و خواص سطحی متفاوت، میزان توانایی آن‌ها را در پاکسازی گونه‌های آزاد اکسیژن از میتوکندری، سیتوپلاسم و فضای خارج سلولی، اندازگیری کردند. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، نانوذراتی که اندازه ی حدود ۱۱ نانومتر داشتند، به قدر کافی برای ورود به نورون‌ها کوچک بودند. از سویی، شار الکتریکی منفی (حدود ۲۳ mV-) که در حالت عادی روی سطح این ذرات وجود دارد، مانع از نفوذ به میتوکندری و در نتیجه تجمع آن‌ها در سیتوپلاسم شد. این در حالی است که قرار دادن ملکول‌های TPP[51] بر سطح این نانوذرات با مثبت‌کردن شار الکتریکی سطحی (حدود ۴۵ mV+)، ورود انتخابی آنها به میتوکندری را تسهیل می‌کنند. از سویی، نانوخوشه‌های ۴۰۰ نانومتر سریم اکساید که از گرد هم آمدن صدها هزار نانوذره‌ی کوچکتر تشکیل می‌شوند، به دلیل اندازه ذره‌ای بزرگ اساساً در خارج از سلول‌ها تجمع یافته و به پاکسازی گونه‌های آزاد اکسیژن موجود

**تصویر ۳**- آرایش‌های منحصر به فرد با اندازه ذره‌ای و خواص سطحی متفاوت از نانوذرات سریم اکساید برای مبارزه با پارکینسون. نانوذرات سریم اکساید با شار الکتریکی سطحی منفی، نانوذرات متصل به TPP با شار الکتریکی سطحی مثبت و نانوخوشه‌های سریم اکساید که به ترتیب در سیتوپلاسم، میتوکندری و فضای خارج سلولی تجمع می‌یابند.




[48] $Fe_3O_4$
[49] $CeO_2$
[50] Reactive Oxygen Species
[51] Triphenylphosphonium



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]
[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

در فضای بین سلولی کمک می‌کنند (تصویر سه) (۶۹).

## بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، با استفاده از نانوذرات نه‌تنها می‌توان محلولیت مواد موثره را به طرز چشم‌گیری افزایش داد، بلکه با ارائه راهکارهای درمانی جدید از طریق بهبود فراهمی زیستی و افزایش عبور از سدهای محافظتی بدن می‌توان از آن‌ها به عنوان روشی کارآمد جهت مبارزه موثر با بیماری پارکینسون بهره جست. به علاوه اینکه، با استفاده از عوامل انتخابگر نیز می‌توان محل تجمع نانوذرات و اثرگذاری ترکیبات موثره را در بسیاری از موارد انتخابی کرده و به محدود سازی هرچه بیشتر عوارض جانبی کمک کرد. اگرچه بکارگیری نانوذرات در درمان پارکینسون نتایج مفید و موثری را به دنبال داشته است اما باید توجه داشت که استفاده از این ذرات و به طور خاص انواع غیر زیست تخریب پذیر آن‌ها ، میتواند زمینه را برای بدتر شدن این بیماری یا سایر بیماری‌های همراه فراهم کنند. به علاوه آنکه، این ذرات اساساً برای تجمع انتخابی در مغز طراحی می‌شوند. برای مثال، هرچند نانوذرات طلا به دلیل خواص منحصر به فردی همچون: توانایی عبور از سد خونی- مغزی و اندازه ی بسیار کوچک، کارایی زیادی در زمینه‌های مختلف زیست- پزشکی دارند، اما در مبارزه با پارکینسون از آنها استفاده نمی‌شود. چراکه طبق مطالعات انجام گرفته، استفاده از نانوذرات طلا در برخی مواد به‌ویژه در غلظت‌های بالای نانومولار ۲۰ سبب افزایش تجمعات پروتوئین α-Synuclein در نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (۷۱, ۷۰). یکی از دلایل اصلی موفقیت اندک در درمان پارکینسون، تشخیص دیرهنگام این بیماری درنتیجه فقدان یک زیست‌نشانگر[52] مناسب است. در خلال این بیماری که با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک همراه است، تنها تعداد معدودی ترکیب زیستی که از قضا شناسایی آن‌ها نیز بسیار دشوار است به خون محیطی آزاد می‌شوند. از طرفی، یکی از اصلی‌ترین تظاهرات بیماری پارکینسون افزایش تولید پروتوئین α-Synuclein و تشکیل تجمعاتی به نام اجسام لووی در نورون‌ها است. جهش‌های حذفی[53]، دوپلیکاسیون و تریپلیکاسیون ژن کد کننده این پروتوئین، عامل بروز تعدادی از موارد ارثی ابتلا به پارکینسون است. به علاوه، پلی مورفیسم این ژن نیز می‌تواند یکی از دلایل ابتلاء با علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) افراد به این بیماری قلمداد شود. بنابراین، طراحی روشی برای شناسایی مستقیم این تجمعات پروتئینی در سلول‌های عصبی می‌تواند راهی مطمئن برای تشخیص قطعی بیماری پارکینسون در افراد مشکوک و شروع سریع درمان قلمداد شود (۷۳, ۷۲).

از سویی، اگرچه دارودرمانی روشی متداول برای درمان بیماری پارکینسون محسوب می‌شود، معرفی روش‌های درمانی جدید می‌تواند افق‌های امیدوارکننده‌ای را برای مقابله هرچه بهتر با این بیماری پیش روی محققان بگشاید. از این رو، ژن درمانی بیماری پارکینسون به کمک فنانوری نانو بیش از پیش مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. برای مثال، وجود گرینده پروتوئینی Nurr-1[54] که نقش مهمی در کارایی سیستم دوپامینرژیک مغزی دارد، پژوهشگران را به این فکر انداخت که شاید بتوان با تحریک این گیرنده و بدون نیاز به انواع روش‌های تهاجمی، پارکینسون را درمان کرد. اتصال دوپامین به این گیرنده که در نخاع وجود دارد، سبب انتقال پیام های عصبی به نخاع و از آن به عظلات می‌شود. بنابراین، چنانچه بتوان حساسیت این گیرنده را به دوپامین افزایش داد، می‌توان حتی در حضور مقادیر بسیار اندک این انتقال دهنده نیز بهبود علائم پارکینسون را مشاهده کرد (۷۵, ۷۴).

لازم به ذکر است که استفاده از نانوفناری و نانوذرات در درمان بیماری‌ها بیش از هر چیز مستلزم مطالعات گسترده‌تر جهت فهم دقیق الگوی آزاد سازی، محل تجمع نانوذرات در بدن و نیز سایر مولفه‌های فارماکوکینتیکی همچون توزیع، متابولیسم و دفع در کنار انجام بررسی‌های جامع در رابطه با اثرات جانبی و سمیت‌های احتمالی است. به هر روی، امید آن است که بتوان با کمک دانش حاصل از نانوفناوری و ادغام آن با سایر حیطه‌های علم پزشکی به ارائه راهکارهای موثر جهت درمان هرچه بهتر انواع بیماری‌های عصبی از جمله پارکینسون دست یافت.

### تشکر و قدردانی

از دکتر محمدامین رئیسی استبرق به دلیل نظرات و پیشنهادات موثر و کمک کننده در این مطالعه قدردانی مینماییم. این مقاله حاصل یک طرح تحقیقاتی مصوب کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به شماره ۴۰۳۰۰۰۸۲۷ است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه انجام شده است.

[52] Biomarker
[53] Missense
[54] Nuclear receptor related-1



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]
[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

## منابع

1. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, David Marsden C, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited—clinical features, natural history, and mortality. Movement disorders. 1998;13(6):885-94.

2. Huang M, Bargues-Carot A, Riaz Z, Wickham H, Zenitsky G, Jin H, et al. Impact of environmental risk factors on mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, protein misfolding, and oxidative stress in the etiopathogenesis of parkinson's disease. International journal of molecular sciences. 2022;23(18):10808.

3. Avenali M, Blandini F, Cerri S. Glucocerebrosidase defects as a major risk factor for Parkinson's disease. Frontiers in aging neuroscience. 2020;12:97.

4. Chia SJ, Tan E-K, Chao Y-X. Historical perspective: models of Parkinson's disease. International journal of molecular sciences. 2020;21(7):2464.

5. Eisenhofer G, Siepmann T, Reichmann H. Dopaminergic neurotransmission. Primer on the Autonomic Nervous System: Elsevier; 2023. p. 57-61.

6. Matt S, Gaskill P. Where is dopamine and how do immune cells see it?: dopamine-mediated immune cell function in health and disease. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2020;15:114-64.

7. Kajkolah M, Nahumi A, Asgari A, Bayrami A, Asadi Aa, Abdolmaleki A. Protective Effects of Saffron in Nervous System Diseases: A Narrative Review. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024;12(2):74-86.

8. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2020;91(8):795-808.

9. Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: Past, present, and future. Journal of neural transmission. 2020;127(5):785-91.

10. Li W-w. Botanical Therapeutics for Parkinson's Disease. Chinese journal of integrative medicine. 2020;26(6):405-11.

11. Shirian S, Tahmasebian N, Bakhtiari Moghadm B, Kiani FZ, Amini MR. Anatomical, Physiological, and Pathological Changes in Different Parts of the Brain in Alzheimer's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024;12(3):103-16.

12. Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. Translational neurodegeneration. 2020;9:1-22.

13. Chen Y, Sun X, Lin Y, Zhang Z, Gao Y, Wu IX. Non-genetic risk factors for Parkinson's disease: an overview of 46 systematic reviews. Journal of Parkinson's disease. 2021;11(3):919-35.

14. Salari M, Chitsaz A, Etemadifar M, Najafi MR, Mirmosayyeb O, Bemanalizadeh M, et al. Evaluation of non-motor symptoms and their impact on quality of life in patients with Parkinson's disease, Isfahan, Iran. Iranian journal of neurology. 2017;16(3):118.

15. Hosseinzadeh A, Baneshi MR, Sedighi B, Kermanchi J, Haghdoost AA. Estimation of Parkinson's Disease Prevalence and Its Geographical Variation in Iran. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2021;31(200):113-24.

16. Nasiri F, Fathi M, kadkhodai M, Rezaei R, Bahrami A. Investigating Functional Independence, Balance, Walking, and Electromyographic Changes in Chronic Stroke Patients Under the Influence of Home-Based Exercises with Functional Overload. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024;12(3):1-9.

17. Xiao Y, Lau JC, Hemachandra D, Gilmore G, Khan AR, Peters TM. Image guidance in deep brain stimulation surgery to treat Parkinson's disease: A comprehensive review. Transactions on Biomedical Engineering. 2020;68(3):1024-33.

18. Hariz M. Pallidotomy: a "Phoenix the bird" of surgery for Parkinson's disease? Movement Disorders Clinical Practice. 2022;9(2):170.

19. Meng Y, Pople CB, Kalia SK, Kalia LV, Davidson B, Bigioni L, et al. Cost-effectiveness analysis of MR-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease. Journal of Neurosurgery. 2020;135(1):273-8.

20. Radder DL, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SH, van Nimwegen M, Bloem BR, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: a meta-analysis of present treatment modalities. Neurorehabilitation and neural repair. 2020;34(10):871-80.

21. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, et al. European academy of neurology/Movement Disorder Society-European section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. European Journal of Neurology. 2022;29(9):2580-95.

22. Church FC. Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. Biomolecules. 2021;11(4):612.

23. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. The Lancet Neurology. 2021;20(12):1048-56.

24. Mody VV, Siwale R, Singh A, Mody HR. Introduction to metallic nanoparticles. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2010;2(4):282-9.

25. Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, Alshehri

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]

[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

OY, Aldughaim MS. Nanoparticles as drug delivery systems: a review of the implication of nanoparticles' physicochemical properties on responses in biological systems. Polymers. 2023;15(7):1596.

26. McFarthing K, Rafaloff G, Baptista M, Mursaleen L, Fuest R, Wyse RK, et al. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2022 update. Journal of Parkinson's disease. 2022;12(4):1073-82.

27. Hall M-FE, Church FC. Integrative medicine and health therapy for Parkinson disease. Topics in Geriatric Rehabilitation. 2020;36(3):176-86.

28. Baskin J, Jeon JE, Lewis SJ. Nanoparticles for drug delivery in Parkinson's disease. Journal of Neurology. 2021;268(5):1981-94.

29. Asil SM, Ahlawat J, Barroso GG, Narayan M. Nanomaterial based drug delivery systems for the treatment of neurodegenerative diseases. Biomaterials science. 2020;8(15):4109-28.

30. Xu L, Wang X, Liu Y, Yang G, Falconer RJ, Zhao C-X. Lipid nanoparticles for drug delivery. Advanced NanoBiomed Research. 2022;2(2):2100109.

31. Dilliard SA, Siegwart DJ. Passive, active and endogenous organ-targeted lipid and polymer nanoparticles for delivery of genetic drugs. Nature Reviews Materials. 2023;8(4):282-300.

32. Loureiro JA, Gomes B, Coelho MA, Carmo Pereira Md, Rocha S. Targeting nanoparticles across the blood–brain barrier with monoclonal antibodies. Nanomedicine. 2014;9(5):709-22.

33. Moradi HR, Abdollahinezhad S, Heydarian S. The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024;12(2):87-101.

34. Kaushik AC, Bharadwaj S, Kumar S, Wei D-Q. Nano-particle mediated inhibition of Parkinson's disease using computational biology approach. Scientific reports. 2018;8(1):9169.

35. Gunay MS, Ozer AY, Erdogan S, Bodard S, Baysal I, Gulhan Z, et al. Development of nanosized, pramipexole-encapsulated liposomes and niosomes for the treatment of Parkinson's disease. Journal of Nanoscience and Nanotechnology. 2017;17(8):5155-67.

36. Azeem A, Talegaonkar S, Negi LM, Ahmad FJ, Khar RK, Iqbal Z. Oil based nanocarrier system for transdermal delivery of ropinirole: a mechanistic, pharmacokinetic and biochemical investigation. International journal of pharmaceutics. 2012;422(1-2):436-44.

37. Huang R, Han L, Li J, Ren F, Ke W, Jiang C, et al. Neuroprotection in a 6-hydroxydopamine-lesioned Parkinson model using lactoferrin-modified nanoparticles. The Journal of Gene Medicine. 2009;11(9):754-63.

38. Sikorska M, Lanthier P, Miller H, Beyers M, Sodja C, Zurakowski B, et al. Nanomicellar formulation of coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine model: potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease. Neurobiology of aging. 2014;35(10):2329-46.

39. Choi C-H, Kim S-H, Shanmugam S, Baskaran R, Park J-S, Yong C-S, et al. Relative bioavailability of coenzyme Q10 in emulsion and liposome formulations. Biomolecules & Therapeutics. 2010;18(1):99-105.

40. Sharma M, Burré J. α-Synuclein in synaptic function and dysfunction. Trends in neurosciences. 2023;46(2):153-66.

41. Okuzumi A, Hatano T, Matsumoto G, Nojiri S, Ueno S-i, Imamichi-Tatano Y, et al. Propagative α-synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies. Nature medicine. 2023;29(6):1448-55.

42. Schlich M, Longhena F, Faustini G, O'Driscoll CM, Sinico C, Fadda AM, et al. Anionic liposomes for small interfering ribonucleic acid (siRNA) delivery to primary neuronal cells: Evaluation of alpha-synuclein knockdown efficacy. Nano Research. 2017;10:3496-508.

43. Hernando S, Herran E, Figueiro-Silva J, Pedraz JL, Igartua M, Carro E, et al. Intranasal administration of TAT-conjugated lipid nanocarriers loading GDNF for Parkinson's disease. Molecular neurobiology. 2018;55:145-55.

44. Boos GS, Failing K, Colodel EM, Driemeier D, Castro MBd, Bassuino DM, et al. Glial fibrillary acidic protein and ionized calcium-binding adapter molecule 1 immunostaining score for the central nervous system of horses with non-suppurative encephalitis and encephalopathies. Frontiers in Veterinary Science. 2021;8:660022.

45. Zhao Y-Z, Li X, Lu C-T, Lin M, Chen L-J, Xiang Q, et al. Gelatin nanostructured lipid carriers-mediated intranasal delivery of basic fibroblast growth factor enhances functional recovery in hemiparkinsonian rats. Nanomedicine. 2014;10(4):755-64.

46. Kundu P, Das M, Tripathy K, Sahoo SK. Delivery of dual drug loaded lipid based nanoparticles across the blood–brain barrier impart enhanced neuroprotection in a rotenone induced mouse model of Parkinson's disease. American Chemical Society, chemical neuroscience. 2016;7(12):1658-70.

47. Tsai Y-M, Jan W-C, Chien C-F, Lee W-C, Lin L-C, Tsai T-H. Optimised nano-formulation on the bioavailability of hydrophobic polyphenol, curcumin, in freely-moving rats. Food chemistry. 2011;127(3):918-25.

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]

[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

48. da Rocha Lindner G, Bonfanti Santos D, Colle D, Gasnhar Moreira EL, Daniel Prediger R, Farina M, et al. Improved neuroprotective effects of resveratrol-loaded polysorbate 80-coated poly (lactide) nanoparticles in MPTP-induced Parkinsonism. Nanomedicine. 2015;10(7):1127-38.

49. Quan K, Liu Q, Wan J-Y, Zhao Y-J, Guo R-Z, Alolga RN, et al. Rapid preparation of rare ginsenosides by acid transformation and their structure-activity relationships against cancer cells. Scientific Reports. 2015;5(1):8598.

50. Tsai W-C, Li W-C, Yin H-Y, Yu M-C, Wen H-W. Constructing liposomal nanovesicles of ginseng extract against hydrogen peroxide-induced oxidative damage to L929 cells. Food chemistry. 2012;132(2):744-51.

51. Kang KS, Yamabe N, Wen Y, Fukui M, Zhu BT. Beneficial effects of natural phenolics on levodopa methylation and oxidative neurodegeneration. Brain research. 2013;1497:1-14.

52. Lu C-W, Lin T-Y, Wang S-J. Quercetin inhibits depolarization-evoked glutamate release in nerve terminals from rat cerebral cortex. Neurotoxicology. 2013;39:1-9.

53. Altaş S, Kızıl G, Kızıl M, Ketani A, Haris PI. Protective effect of Diyarbakır watermelon juice on carbon tetrachloride-induced toxicity in rats. Food and Chemical Toxicology. 2011;49(9):2433-8.

54. Ganesan P, Ko HM, Kim IS, Choi DK. Recent trends in the development of nanophytobioactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models. International Journal of Nanomedicine. 2015;10:6757-72.

55. Wang W, Zhu R, Xie Q, Li A, Xiao Y, Li K, et al. Enhanced bioavailability and efficiency of curcumin for the treatment of asthma by its formulation in solid lipid nanoparticles. International journal of nanomedicine. 2012:3667-77.

56. Frozza RL, Bernardi A, Paese K, Hoppe JB, Silva Td, Battastini AM, et al. Characterization of trans-resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules and tissue distribution studies in rats. Journal of biomedical nanotechnology. 2010;6(6):694-703.

57. Lu X, Ji C, Xu H, Li X, Ding H, Ye M, et al. Resveratrol-loaded polymeric micelles protect cells from Aβ-induced oxidative stress. International Journal of Pharmaceutics. 2009;375(1-2):89-96.

58. Dhawan S, Kapil R, Singh B. Formulation development and systematic optimization of solid lipid nanoparticles of quercetin for improved brain delivery. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2011;63(3):342-51.

59. Wang G, Wang JJ, Yang GY, Du SM, Zeng N, Li DS, et al. Effects of quercetin nanoliposomes on C6 glioma cells through induction of type III programmed cell death. International journal of nanomedicine. 2012:271-80.

60. Okonogi S, Riangjanapatee P. Physicochemical characterization of lycopene-loaded nanostructured lipid carrier formulations for topical administration. International journal of pharmaceutics. 2015;478(2):726-35.

61. Ha TVA, Kim S, Choi Y, Kwak H-S, Lee SJ, Wen J, et al. Antioxidant activity and bioaccessibility of size-different nanoemulsions for lycopene-enriched tomato extract. Food chemistry. 2015;178:115-21.

62. Chow HS, Hakim IA, Vining DR, Crowell JA, Ranger-Moore J, Chew WM, et al. Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of Polyphenon E in healthy individuals. Clinical cancer research. 2005;11(12):4627-33.

63. Yetisgin AA, Cetinel S, Zuvin M, Kosar A, Kutlu O. Therapeutic nanoparticles and their targeted delivery applications. Molecules. 2020;25(9):2193.

64. Niu S, Zhang L-K, Zhang L, Zhuang S, Zhan X, Chen W-Y, et al. Inhibition by multifunctional magnetic nanoparticles loaded with alpha-synuclein RNAi plasmid in a Parkinson's disease model. Theranostics. 2017;7(2):344.

65. Chung T-H, Hsu S-C, Wu S-H, Hsiao J-K, Lin C-P, Yao M, et al. Dextran-coated iron oxide nanoparticle-improved therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in a mouse model of Parkinson's disease. Nanoscale. 2018;10(6):2998-3007.

66. Zand Z, Khaki PA, Salihi A, Sharifi M, Qadir Nanakali NM, Alasady AA, et al. Cerium oxide NPs mitigate the amyloid formation of α-synuclein and associated cytotoxicity. International journal of nanomedicine. 2019:6989-7000.

67. Yao X, Guan Y, Wang J, Wang D. Cerium oxide nanoparticles modulating the Parkinson's disease conditions: From the alpha synuclein structural point of view and antioxidant properties of cerium oxide nanoparticles. Heliyon. 2024;10(1).

68. Ruotolo R, De Giorgio G, Minato I, Bianchi MG, Bussolati O, Marmiroli N. Cerium oxide nanoparticles rescue α-synuclein-induced toxicity in a yeast model of Parkinson's disease. Nanomaterials. 2020;10(2):235.

69. Kwon HJ, Kim D, Seo K, Kim YG, Han SI, Kang T, et al. Ceria nanoparticle systems for selective scavenging of mitochondrial, intracellular, and extracellular reactive oxygen species in Parkinson's disease. Angewandte Chemie International Edition. 2018;57(30):9408-12.

70. lvarez YD, Fauerbach JA, Pellegrotti JsV, Jovin



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]

[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]

TM, Jares-Erijman EA, Stefani FD. Influence of gold nanoparticles on the kinetics of α-synuclein aggregation. Nano letters. 2013;13(12):6156-63.

71. Abdolmaleki A, Tamjid M, Hamidi Bagehjan Z, Goodarzifard G, Zohreh R, Asadi A. Neurotransmitters: Types and Molecular Mechanisms of Secretion. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024;12(2):114-20.

72. An Y, Jiang X, Bi W, Chen H, Jin L, Zhang S, et al. Sensitive electrochemical immunosensor for α-synuclein based on dual signal amplification using PAMAM dendrimer-encapsulated Au and enhanced gold nanoparticle labels. Biosens Bioelectron. 2012;32(1):224-30.

73. Pandit C, Roy A, Ghotekar S, Khusro A, Islam MN, Emran TB, et al. Biological agents for synthesis of nanoparticles and their applications. Journal of King Saud University-Science. 2022;34(3):101869.

74. Kim W, Tripathi M, Kim C, Vardhineni S, Cha Y, Kandi SK, et al. An optimized Nurr1 agonist provides disease-modifying effects in Parkinson's disease models. Nature Communications. 2023;14(1):4283.

75. Jang Y, Kim W, Leblanc P, Kim C-H, Kim K-S. Potent synthetic and endogenous ligands for the adopted orphan nuclear receptor Nurr1. Experimental & Molecular Medicine. 2021;53(1):19-29.

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-09-04 ]

[ DOI: 10.61186/shefa.12.4.67 ]