



بررسی اثر محافظتی عصبی نانوذرات اکسید مس در کاهش سمیت ناشی از گلوتامات در

سلول‌های PC12: پیامدهایی برای درمان بیماری‌های عصبی

محسن ژاله^۱، سیده هانیه مرتضوی^{۲*}، علی قنبری^۳، ایرج رشیدی^۴

۱- دکترای علوم تشریحی، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۲- کارشناسی ارشد علوم تشریحی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۳- دکترای علوم تشریحی، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۴- دکترای علوم تشریحی، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۰۲، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۱۹

چکیده

مقدمه: بیماری‌های عصبی از چالش‌برانگیزترین اختلالات سیستم عصبی مرکزی هستند که معمولاً با افزایش استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی همراه‌اند. در این میان، استفاده از نانوذرات با منشاء گیاهی می‌تواند رویکردی نوین برای مقابله با این آسیب‌ها باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظت‌کننده‌ی نانوذرات اکسید مس (CuONPs) سنتز شده با عصاره‌ی گیاه *Scrophularia striata* در برابر سمیت ناشی از گلوتامات در سلول‌های PC12 است. **مواد و روش‌ها:** نانوذرات CuO با روش سبز و استفاده از عصاره‌ی گیاهی سنتز و با روش‌های XRD، SEM، TEM و UV-vis مشخصه‌یابی شدند. سلول‌های PC12 در معرض گلوتامات قرار گرفتند و پس از تیمار با نانوذرات، شاخص‌های استرس اکسیداتیو (CAT، SOD، MDA، ROS) و آسیب DNA مورد بررسی قرار گرفت. **نتایج:** تیمار سلول‌ها با CuONPs موجب کاهش معنی‌دار در سطح ROS و MDA و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD و CAT شد. همچنین، آسیب DNA در مقایسه با گروه کنترل گلوتامات به‌طور قابل توجهی کاهش یافت. **نتیجه‌گیری:** CuONPs سنتز شده با *Scrophularia striata* دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی و اثرات محافظت عصبی هستند و می‌توانند به‌عنوان یک گزینه‌ی درمانی مؤثر در بیماری‌های عصبی مورد توجه قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات اکسید مس، سمیت گلوتامات، استرس اکسیداتیو، سلول‌های PC12، بیماری‌های عصبی.

*نویسنده مسئول: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ایران، تلفن: +۹۱۴۵۰۹۰۹۷۱۱، شماره: +۹۸۹۸۳۰۸۳۱۰۸۹۹۹، Email: haniyehmortazavi.kums.ac@gmail.com

ارجاع: ژاله محسن، مرتضوی سیده هانیه، رشیدی ایرج، قنبری علی. بررسی اثر محافظتی عصبی نانوذرات اکسید مس در کاهش سمیت ناشی از گلوتامات در سلول‌های PC12: پیامدهایی برای درمان بیماری‌های عصبی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۴؛ ۲۰(۱): ۵۰-۶۰.



مقدمه

بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، از جمله بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، با از دست دادن پیشرونده عملکرد و ساختار عصبی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) مشخص می‌شوند. با افزایش سن جمعیت جهانی، شیوع این اختلالات در حال افزایش است و بار قابل توجهی بر سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی و اقتصاد در سراسر جهان ایجاد می‌کند (۱۳ و ۱۶).

یک محرک کلیدی تخریب عصبی، استرس اکسیداتیو است که از عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن ناشی می‌شود (۱۲ و ۱۵). این عدم تعادل منجر به آسیب سلولی شده و بر لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA تأثیر می‌گذارد، که در نهایت باعث تسریع پیشرفت بیماری می‌شود (۱۶).

نانوتکنولوژی به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای مقابله با چالش‌های بیماری‌های عصبی ظهور کرده است. نانوذرات به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فردشان می‌توانند از سد خونی مغزی (BBB) عبور کنند و عوامل درمانی را مستقیماً به CNS تحویل دهند، که این امر کارایی درمان را افزایش می‌دهد (۱۰ و ۱۴).

در میان انواع مختلف نانوذرات، نانوذرات اکسید مس (CuONPs) به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی قوی و توانایی‌شان در کاهش استرس اکسیداتیو، که یک مکانیسم اصلی در تخریب عصبی است، توجهات بسیاری را به خود جلب کرده‌اند (۱۷). تحقیقات نشان داده است که این نانوذرات می‌توانند برای تحویل هدفمند به CNS مهندسی شوند و بدین ترتیب پتانسیل درمانی خود را افزایش داده و عوارض جانبی را به حداقل برسانند (۱۰).

استرس اکسیداتیو در بیماری‌های عصبی تشدید می‌شود، جایی که تجمع ROS به اجزای سلولی آسیب می‌رساند و منجر به مرگ نورون‌ها می‌شود. مصرف بالای اکسیژن مغز، همراه با دفاع آنتی‌اکسیدانی نسبتاً کم، آن را به‌ویژه در برابر آسیب اکسیداتیو آسیب‌پذیر می‌کند (۱۵). در بیماری آلزایمر، استرس اکسیداتیو با وجود پلاک‌های آمیلوئید بتا و درهم‌تنیدگی‌های تاو بدتر می‌شود، در حالی که در بیماری پارکینسون، اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش ROS در نورون‌های دوپامینرژیک نقش اصلی را ایفا می‌کند (۱۲ و ۱۳).

درمان‌های سنتی برای بیماری‌های نورودژنراتیو عمدتاً به‌جای پرداختن به علل زمینه‌ای آسیب عصبی، بر مدیریت علائم تمرکز می‌کنند. به عنوان مثال، درمان‌های آلزایمر، مانند مهارکننده‌های کولین استراز و آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA، تسکین علامتی را بدون توقف پیشرفت بیماری ارایه می‌کنند (۱۳). به‌طور مشابه، درمان‌های بیماری پارکینسون، از

جمله لوودوپا، علائم حرکتی را مدیریت می‌کند، اما از دست دادن مداوم نورون‌ها جلوگیری نمی‌کند (۱۲).

با توجه به این محدودیت‌ها، نیاز فوری به استراتژی‌های درمانی جدید وجود دارد که علل ریشه‌ای تخریب عصبی را هدف قرار دهند. CuONPs به دلیل توانایی آنها در پاکسازی ROS و تعدیل مسیرهای استرس اکسیداتیو به‌طور مؤثرتری از سایر نانوذرات، راه‌حل امیدوارکننده‌ای ارایه می‌دهند (۱۷). علاوه بر این، CuONPs را می‌توان برای تحویل هدفمند به CNS مهندسی کرد و پتانسیل درمانی آنها را افزایش داد و در عین حال عوارض جانبی را به حداقل رساند (۱۰).

هدف این مطالعه بررسی اثر محافظت عصبی CuONPs در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از گلو تامات در سلول‌های PC12، با تمرکز بر فعالیت آنتی‌اکسیدانی و پتانسیل استفاده درمانی در بیماری‌های عصبی است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، نانوذرات اکسید مس (CuONPs) با بهره‌گیری از روش سبز و با استفاده از عصاره گیاه *Scrophularia striata* سنتز شدند. استفاده از روش‌های زیستی در سنتز نانوذرات، به دلیل سازگاری بیشتر با محیط‌زیست، کاهش استفاده از مواد شیمیایی مضر و افزایش زیست‌سازگاری محصولات نهایی، به عنوان جایگزینی مناسب برای روش‌های شیمیایی مطرح شده‌اند (۱ و ۲). گیاه *Scrophularia striata* به دلیل دارا بودن ترکیبات فنولی، فلاونوئیدها، آنتی‌اکسیدان‌ها و سایر متابولیت‌های ثانویه، قابلیت احیا و تثبیت یون‌های فلزی را داراست و در این مطالعه به عنوان عامل کاهنده و پایدارکننده به کار گرفته شد.

برای تهیه عصاره آبی گیاه *Scrophularia striata*، ابتدا برگ‌های تازه جمع‌آوری شده، پس از شستشوی کامل با آب مقطر، در دمای محیط خشک شدند. سپس مقدار معینی از برگ‌های خشک آسیاب شده، در آب مقطر خیسانده شد. محلول حاصل تحت حرارت ملایم در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه حرارت داده شد تا ترکیبات فعال گیاهی استخراج شوند. در ادامه، محلول از طریق کاغذ صافی واتمن شماره ۱ فیلتر گردید و عصاره شفاف حاصل، به عنوان عصاره گیاهی در مراحل بعدی سنتز مورد استفاده قرار گرفت.

برای آغاز واکنش سنتز، محلول سولفات مس (CuSO_4) با غلظت نهایی ۱ میلی‌مولار به عصاره صاف‌شده افزوده شد. مخلوط به دست آمده درون یک ارلن قرار گرفت و به مدت ۲ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد تحت هم‌زدن یکنواخت قرار گرفت تا واکنش میان یون‌های مس و ترکیبات احیاکننده موجود در عصاره به‌طور کامل انجام گیرد. طی این فرایند، تغییر رنگ محلول از آبی به قرمز مایل به قهوه‌ای مشاهده شد که نشانگر تشکیل نانوذرات اکسید مس بود. این تغییر رنگ ناشی از پدیده پلاسمون سطحی محلی (LSPR) است که در نانوذرات فلزی مشاهده

برای بررسی گروه‌های عاملی سطحی متصل به نانوذرات و شناسایی ترکیبات آلی احتمالی باقی‌مانده از عصاره گیاه، از آنالیز FTIR استفاده شد. نمونه‌ها به صورت قرص فشرده با مخلوط کردن نانوذرات خشک شده با پتاسیم برومید (KBr) آماده شدند و طیف مادون قرمز در محدوده ۴۰۰ تا ۴۰۰۰ cm^{-1} با دقت ۴ cm^{-1} توسط دستگاه FTIR مدل PerkinElmer Spectrum 100 ثبت شد. در طیف به دست آمده، باند جذبی در حدود ۳۴۱۰ cm^{-1} مربوط به کشش گروه‌های OH-، باندی در ۱۶۳۰ cm^{-1} مربوط به ارتعاش C=O و باندهای پایین تر از ۶۰۰ cm^{-1} مربوط به ارتعاش Cu-O مشاهده شدند که تأییدی بر وجود نانوذرات اکسید مس با پوشش زیستی هستند (۲).

برای بررسی اثرات محافظتی نانوذرات اکسید مس (CuONPs) در برابر استرس اکسیداتیو، از سلول‌های PC12 به عنوان مدل آزمایشگاهی استفاده شد. این سلول‌ها که از تومور فتوکروموسیتوم آدرنال موش مشتق شده‌اند، به دلیل شباهت‌های عملکردی با نورون‌ها، به طور گسترده در مطالعات نوروتوکسیسیته و نوروپروتکشن به کار می‌روند (۵).

سلول‌های PC12 در محیط کشت DMEM غنی شده با ۱۰٪ FBS، ۱۰۰ واحد بر میلی‌لیتر پنی‌سیلین، و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر استرپتومایسین کشت داده شدند. انکوباسیون سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و جو حاوی ۵٪ CO_2 صورت گرفت تا شرایط مناسب برای رشد و پایداری آن‌ها فراهم گردد.

برای انجام آزمایش، سلول‌ها با چگالی 1×10^5 سلول در هر چاهک در صفحات ۹۶ چاهی کشت داده شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت و اتصال کامل سلول‌ها به سطح، برای القای استرس اکسیداتیو، تیمار با گلوتامات به غلظت نهایی ۱۰ میلی‌مولار به مدت ۲۴ ساعت انجام گرفت. سپس محیط سلولی جایگزین شده و نانوذرات CuO در غلظت‌های مختلف شامل ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به سلول‌ها افزوده شدند. پس از اضافه‌سازی نانوذرات، انکوباسیون مجدد برای ۲۴ ساعت دیگر ادامه یافت تا تأثیرات احتمالی محافظتی نانوذرات در برابر سمیت گلوتامات بررسی شود (جدول ۲).

برای سنجش سطح گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS) در سلول‌های PC12 پس از تیمار با نانوذرات اکسید مس، از رنگ فلورسنت ۲،۷-دی‌کلروفلئورسین دی‌استات (DCFDA) استفاده شد. این رنگ پس از ورود به سلول و هیدرولیز توسط استرازهای داخل سلولی، به فرم DCFH تبدیل می‌شود که در اثر اکسیداسیون توسط ROS به ترکیب فلورسنت DCF مبدل می‌گردد و امکان سنجش میزان تنش اکسیداتیو درون سلولی را فراهم می‌سازد (۱).

برای این منظور، سلول‌ها ابتدا با غلظت نهایی ۱۰ میکرومولار از DCFDA به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از پایان انکوباسیون، سلول‌ها با محلول بافر فسفات سالین (PBS)

می‌شود و می‌تواند به عنوان شاخص اولیه سنتز موفق نانوذرات مورد استفاده قرار گیرد (۳).

برای جداسازی نانوذرات از محلول واکنش، مخلوط سنتز به مدت ۱۵ دقیقه در سرعت ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از سانتریفیوژ، رسوب قهوه‌ای رنگی در ته لوله سانتریفیوژ ظاهر شد که حاوی نانوذرات CuO بود. رسوب حاصل چندین بار با آب مقطر شسته شد تا ناخالصی‌های احتمالی، شامل یون‌های آزاد، ترکیبات گیاهی باقی‌مانده و سایر مواد محلول حذف شوند. در نهایت، نانوذرات شسته شده به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و در آون خلأ خشک گردیدند. پودر خشک شده حاصل در ظروف استریل و در شرایط مناسب برای انجام آنالیزهای ساختاری و بیولوژیکی ذخیره شد (۴).

به منظور بررسی دقیق خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نانوذرات سنتز شده، از مجموعه‌ای از آنالیزهای پیشرفته شامل میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، پراش پرتو ایکس (XRD) و طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR) استفاده شد. این آنالیزها اطلاعاتی درباره اندازه، مورفولوژی، ساختار بلوری و گروه‌های عاملی سطح نانوذرات فراهم می‌سازند که برای تفسیر عملکرد بیولوژیکی آن‌ها حائز اهمیت است (۳ و ۴).

۱- میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)

برای تعیین مورفولوژی و اندازه نانوذرات، از میکروسکوپ الکترونی عبوری مدل JEOL JEM-1010 استفاده شد. نمونه‌ها با پراکندن مقدار کمی از پودر CuONPs در اتانول و اعمال امواج التراسونیک برای جلوگیری از تجمع ذرات تهیه شدند. سپس، قطراتی از این سوسپانسیون بر روی شبکه‌های مش مسی پوشش داده شده با فیلم کربنی قرار داده شد و پس از خشک شدن، تصویربرداری در ولتاژ ۱۰۰ کیلوولت انجام گرفت. تصاویر حاصل نشان دادند که نانوذرات دارای شکل کروی تا شبه کروی با توزیع اندازه یکنواخت بودند و اندازه میانگین آن‌ها در محدوده ۲۰ تا ۴۰ نانومتر قرار داشتند (شکل ۲).

۲- پراش پرتو ایکس (XRD)

برای تعیین ساختار بلوری نانوذرات CuO، از دستگاه XRD مدل Bruker D8 Advance با منبع تابش Cu-K α به طول موج ۱.۵۴۰۶ آنگستروم استفاده شد. اسکن در محدوده زاویه‌ای ۲ θ بین ۲۰ تا ۸۰ درجه، با گام ۰/۰۲ درجه و سرعت ۲ درجه در دقیقه انجام گرفت. الگوی پراش دارای پیک‌های مشخص در زوایای حدود ۳۲/۳، ۳۵/۶، ۳۸/۵، ۴۸/۸ و ۶۱/۵ بود که با صفحات بلوری (۱۱۰)، (۱۱۱)، (۲۰۰)، (۲۰۲) و (۱۱۳) مطابقت داشتند. این نتایج با داده‌های استاندارد پایگاه JCPDS شماره ۸۰-۱۹۱۶ انطباق داشتند.

۳- طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR)



آسیب‌های اکسیداتیو DNA، سطح ۸-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) به‌عنوان نشانگر آسیب اکسیداتیو DNA توسط روش ELISA اندازه‌گیری شد. ۸-OHdG یکی از محصولات است که در نتیجه اکسیداسیون گوانین در DNA تشکیل می‌شود و به‌عنوان یک نشانگر زیستی از آسیب اکسیداتیو به DNA استفاده می‌شود. برای این سنجش، ابتدا DNA از سلول‌ها با استفاده از کیت تجاری استخراج شد. سپس سطح ۸-OHdG با استفاده از روش ELISA و از طریق اندازه‌گیری جذب در ۴۵۰ نانومتر ارزیابی گردید. این سنجش به‌طور دقیق میزان آسیب‌های اکسیداتیو DNA را که در اثر استرس اکسیداتیو ناشی از تولید ROS ایجاد می‌شوند، تعیین می‌کند. نتایج این اندازه‌گیری‌ها در جدول ۴ ارائه شده‌اند (۴).

تمام آزمایش‌ها در سه تکرار مستقل انجام شدند تا دقت و قابلیت اعتماد نتایج افزایش یابد. نتایج به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) گزارش شدند. برای ارزیابی معناداری آماری داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد. در صورت وجود تفاوت‌های معنادار، آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌های چندگانه میان گروه‌ها به‌کار گرفته شد. نتایج با مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان معنادار در نظر گرفته شدند، که این به‌منزله تأیید تفاوت‌های آماری قابل توجه میان گروه‌های مختلف آزمایش است (۲).

جدول ۱- خصوصیات ساختاری CuONPs از طریق پراش اشعه ایکس (XRD)

مقدار	شاخص
$2\theta = 32.3^\circ, 35.6^\circ, 38.5^\circ$	پیک‌های اصلی
۲۵ نانومتر	اندازه بلور
تک بلوری با ساختار مکعبی	ساختار بلوری
$a = 4.27 \text{ \AA}$	ثابت شبکه
$P(1) = 100\%, P(2) = 80\%$	شدت پیک‌ها

این جدول ویژگی‌های ساختاری نانوذرات مس اکسید (CuONPs) را که با استفاده از روش پراش اشعه ایکس (XRD) بررسی شده‌اند، نشان می‌دهد. در این آزمایش، پیک‌های اصلی در زوایای $2\theta = 32.3^\circ, 35.6^\circ$ و 38.5° شناسایی شدند که نشان‌دهنده وجود ساختار کریستالی خاص برای CuONPs است. نتایج به‌دست‌آمده از اندازه‌گیری‌ها نشان می‌دهند که اندازه بلور نانوذرات مس برابر با ۲۵ نانومتر بوده و ساختار بلوری آنها به‌صورت تک بلوری با ساختار مکعبی است. ثابت شبکه بلوری نیز ۴/۲۷ Å به‌دست آمد که نشان‌دهنده سازمان‌دهی منظم مولکول‌های مس در شبکه بلوری است. شدت پیک‌ها که به درصد شناسایی‌شده برای هر پیک مربوط می‌شود، برای پیک اول (P(۱)) برابر با ۱۰۰٪ و برای پیک دوم (P(۲)) برابر با ۸۰٪ بوده است. این ویژگی‌ها نشان‌دهنده خلوص و ساختار منظم CuONPs است.

به‌منظور حذف رنگ اضافی شسته شدند. سپس میزان فلورسانس به‌عنوان شاخصی از سطح ROS داخل سلولی، با استفاده از دستگاه میکروپلیت‌خوان BioTek Synergy HT در طول موج تحریک ۴۸۵ نانومتر و طول موج نشر ۵۳۵ نانومتر اندازه‌گیری شد (۲). نتایج حاصل بیانگر میزان استرس اکسیداتیو ناشی از گلوتامات و تأثیر محافظتی احتمالی نانوذرات CuO در کاهش سطح ROS بود (شکل ۴).

فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) به‌عنوان یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بدن، با استفاده از روش کاهش رنگ نیتروبلو تترازولیوم (NBT) سنجیده شد. در این روش، کاهش رنگ NBT در حضور سوپر اکسید آنیون (O_2^-) به‌عنوان معیار فعالیت آنزیم SOD در نظر گرفته شد. برای انجام این سنجش، ابتدا نمونه‌های سلولی در شرایط آزمایشگاهی آماده و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. پس از گذشت زمان مشخص، میزان جذب رنگ در طول موج ۵۶۰ نانومتر به‌عنوان نماینده‌ای از فعالیت SOD اندازه‌گیری شد. افزایش فعالیت SOD باعث کاهش مقدار رنگ NBT می‌شود، که این تغییرات در جدول ۳ ارائه شده است.

آنزیم کاتالاز (CAT) نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو ایفا می‌کند و تجزیه پراکسید هیدروژن (H_2O_2) را کاتالیز می‌نماید. برای اندازه‌گیری فعالیت کاتالاز، تغییرات در میزان تجزیه H_2O_2 در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد بررسی شد. تجزیه H_2O_2 با اندازه‌گیری جذب در طول موج ۲۴۰ نانومتر انجام شد. این روش دقیقاً فعالیت کاتالاز را از طریق کاهش H_2O_2 و تغییر در میزان جذب آن در این طول موج اندازه‌گیری می‌کند. نتایج این سنجش در جدول ۳ گزارش شده است و می‌تواند نشانگر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در سلول‌های تحت آزمایش باشد (۱).

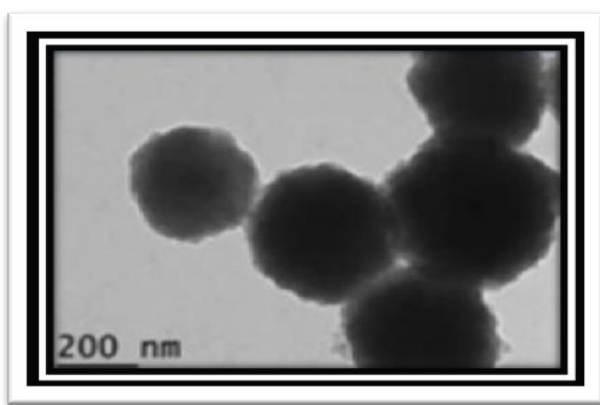
پراکسیداسیون لیپیدی فرآیندی است که در آن چربی‌های غشای سلولی به‌وسیله گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) اکسید می‌شوند و یکی از عوامل اصلی آسیب‌های سلولی به شمار می‌آید. برای سنجش این فرآیند، سطح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) به‌عنوان یکی از محصولات فرعی پراکسیداسیون لیپیدی مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. این سنجش با استفاده از روش TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) انجام شد. لیزات سلولی به‌منظور تشکیل کمپلکس با TBA به مدت ۴۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد گرم شد. کمپلکس تشکیل‌شده سپس در طول موج ۵۳۲ نانومتر اندازه‌گیری شد. تغییرات در میزان جذب در این طول موج به‌عنوان نماینده‌ای از سطح مالون‌دی‌آلدئید و به‌طور غیرمستقیم به‌عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی در نمونه‌های سلولی بررسی شد (شکل ۵) (۳).

آسیب به DNA از طریق گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) یکی از مهم‌ترین عوامل در بروز بسیاری از بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو، از جمله سرطان‌ها و بیماری‌های عصبی است. برای ارزیابی

اکسیداتیو است. این نتایج به طور واضح نشان می‌دهند که CuONPs می‌توانند آسیب‌های اکسیداتیو DNA را کاهش دهند و به عنوان یک عامل محافظتی در برابر آسیب‌های سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو عمل کنند.

جدول ۴- سطوح ۸-OHdG به عنوان شاخص آسیب DNA اکسیداتیو در سلول‌های PC12

غلظت CuONPs (μg/mL)	سطح ۸-OHdG (ng/mL)
۵	۰/۴۵
۱۰	۰/۴۰
۲۵	۰/۳۵
۵۰	۰/۳۰
۱۰۰	۰/۲۵



شکل ۱- تصاویر TEM از نانوذرات اکسید مس (CuONPs)

تصاویر میکروسکوپ الکترونی انتقالی (TEM) از CuONPs سنتز شده با استفاده از عصاره گیاه *Scrophularia striata* این تصاویر نشان‌دهنده مورفولوژی نانوذرات کروی با اندازه تقریبی ۲۵ نانومتر هستند. نتایج نشان می‌دهند که نانوذرات مس اکسید به طور یکنواخت و با اندازه تقریبی مشخص تشکیل شده‌اند که به طور مستقیم با اندازه بلور به دست آمده در آزمایش XRD هماهنگ است.

نمودار پراش اشعه ایکس (XRD) از CuONPs نشان‌دهنده پیک‌های کریستالی مشخصه در $\theta = 32.3^\circ$ ، 35.6° و 38.5° است که ساختار تک بلوری نانوذرات اکسید مس را تأیید می‌کند. این نتایج به طور قطعی نشان می‌دهند که CuONPs دارای ساختار بلوری مکعبی هستند و ویژگی‌های ساختاری آنها با ویژگی‌های مشخص شده در داده‌های علمی قبلی مطابقت دارند.

تغییرات در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) در حضور مقادیر مختلف CuONPs. نتایج نشان می‌دهند که CuONPs به طور معناداری فعالیت آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهند. به طور خاص، افزایش غلظت CuONPs با افزایش

جدول ۲- غلظت‌های مختلف CuONPs و تیمارهای گلوتامات در آزمایش‌های سلولی

غلظت CuONPs (μg/mL)	تیمار گلوتامات (μM)	زمان تیمار (ساعت)	تعداد سلول‌ها (cell count)
۵	۱۰	۲۴	۱*۱۰ ^۶
۱۰	۱۰	۲۴	۸*۱۰ ^۵
۲۵	۱۰	۲۴	۶*۱۰ ^۵
۵۰	۱۰	۲۴	۴*۱۰ ^۵
۱۰۰	۱۰	۲۴	۲*۱۰ ^۵

این جدول نشان‌دهنده غلظت‌های مختلف CuONPs و تیمار گلوتامات در شرایط آزمایش‌های سلولی است. گلوتامات، که به عنوان یک عامل استرس‌زای اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شود، با غلظت‌های مختلف CuONPs ترکیب شده و تأثیرات آن بر تعداد سلول‌های PC12 در شرایط مختلف تیمار بررسی شد. به طور خاص، پنج غلظت مختلف CuONPs (۵ μg/mL، ۱۰ μg/mL، ۲۵ μg/mL، ۵۰ μg/mL و ۱۰۰ μg/mL) در شرایط تیمار گلوتامات با غلظت ۱۰ μM در مدت زمان ۲۴ ساعت بررسی شدند. نتایج نشان دادند که با افزایش غلظت CuONPs، تعداد سلول‌ها کاهش یافته است که ممکن است نشان‌دهنده سمیت یا تأثیرات درمانی نانوذرات در شرایط استرس‌زا باشد.

جدول ۳- فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD و CAT در حضور CuONPs

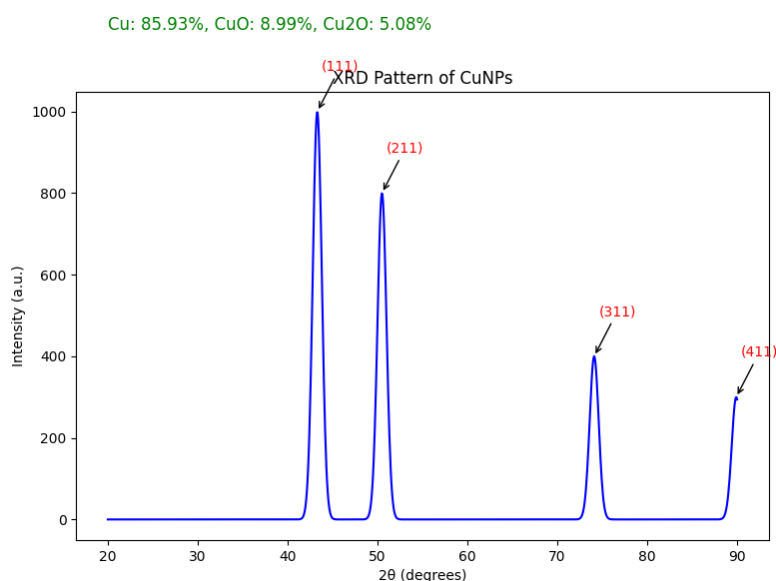
غلظت CuONPs (μg/mL)	فعالیت SOD (U/mg پروتئین)	فعالیت CAT (U/mg پروتئین)
۵	۴۵	۵۶
۱۰	۵۰	۶۰
۲۵	۶۵	۷۰
۵۰	۷۵	۸۵
۱۰۰	۸۰	۹۰

این جدول فعالیت دو آنزیم آنتی‌اکسیدانی مهم، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT)، را در حضور غلظت‌های مختلف CuONPs نشان می‌دهد. افزایش فعالیت این آنزیم‌ها، که نقش حیاتی در مقابله با استرس اکسیداتیو دارند، نشان‌دهنده اثرات محافظتی CuONPs در برابر آسیب‌های اکسیداتیو است. در این آزمایش، نتایج نشان داد که با افزایش غلظت CuONPs، فعالیت هر دو آنزیم SOD و CAT به طور قابل توجهی افزایش یافت. این یافته‌ها با مطالعات پیشین که نشان داده‌اند نانوذرات می‌توانند اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را از طریق فعال‌سازی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی به نمایش بگذارند، هم‌راستا است.

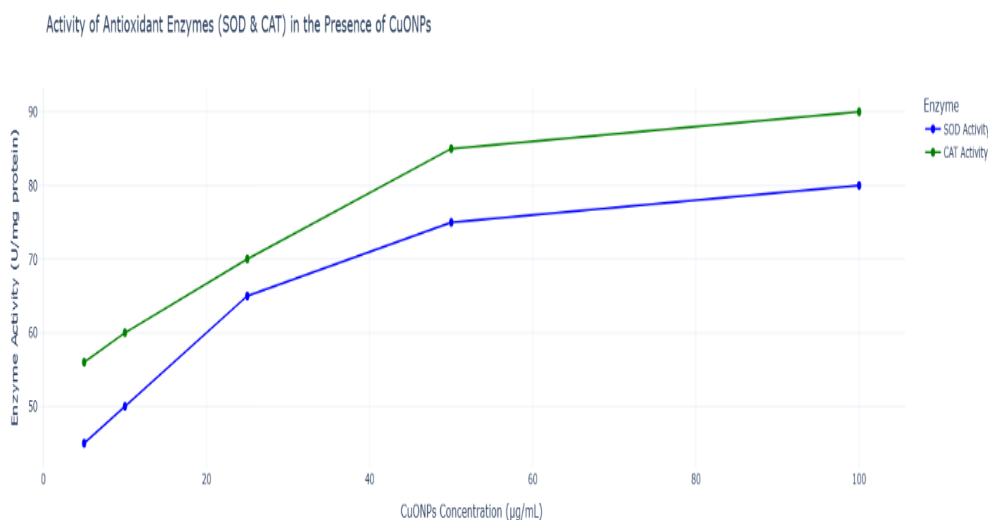
سطح ۸-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)، که به عنوان یک نشانگر آسیب اکسیداتیو DNA در نظر گرفته می‌شود، در سلول‌های PC12 تحت تیمار با غلظت‌های مختلف CuONPs اندازه‌گیری شد. نتایج نشان دادند که با افزایش غلظت CuONPs، سطح ۸-OHdG کاهش یافت، که به طور مستقیم نشان‌دهنده کاهش آسیب DNA ناشی از استرس

می‌دهند که CuONPs سطوح ROS را کاهش می‌دهند که نشان‌دهنده اثرات حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو است. این نتایج به وضوح نشان می‌دهند که CuONPs می‌توانند به‌عنوان یک عامل محافظ در برابر آسیب‌های ناشی از ROS عمل کنند.

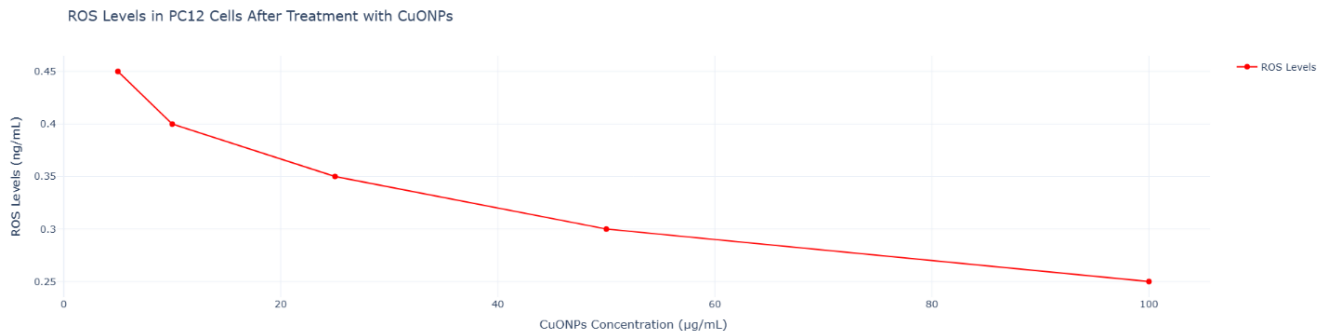
فعالیت این آنزیم‌ها همراه است که نشان‌دهنده اثرات محافظتی این نانوذرات در برابر استرس اکسیداتیو است. تغییرات در سطوح گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در سلول‌های PC12 پس از تیمار با CuONPs در غلظت‌های مختلف. داده‌ها نشان



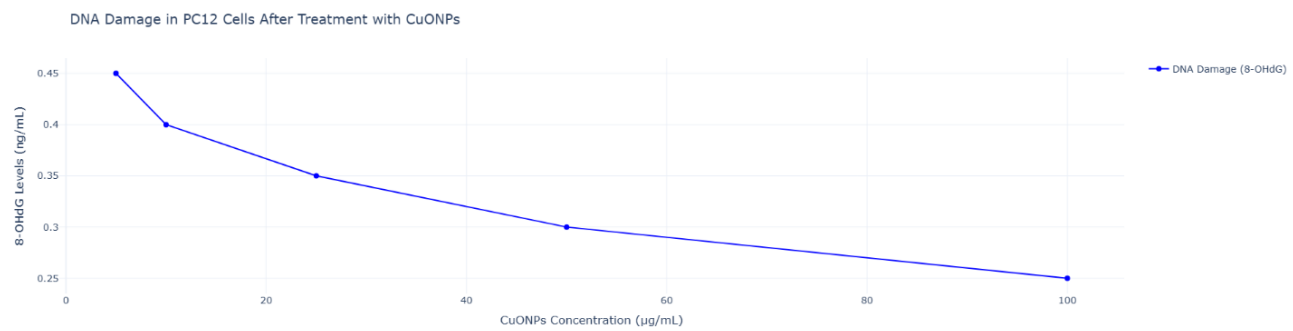
شکل ۲- پراش اشعه ایکس CuONPs (XRD)



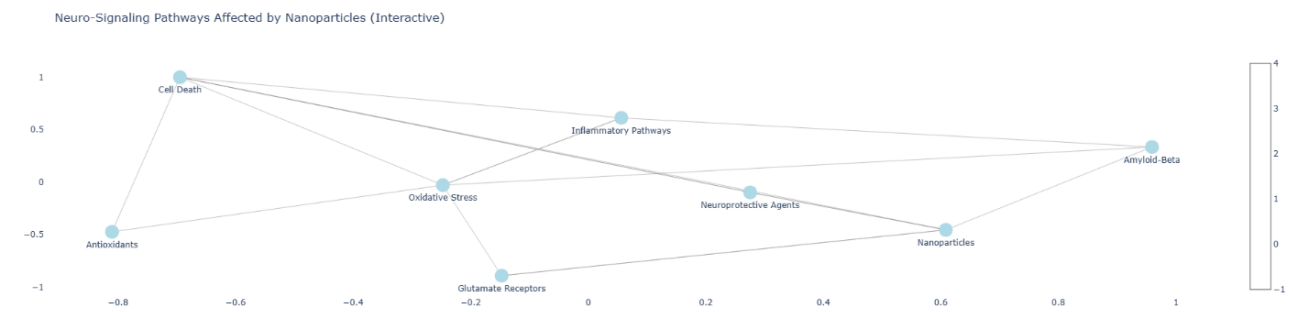
شکل ۳- فعالیت آنتی‌اکسیدانی CuONPs در مقایسه با گروه کنترل



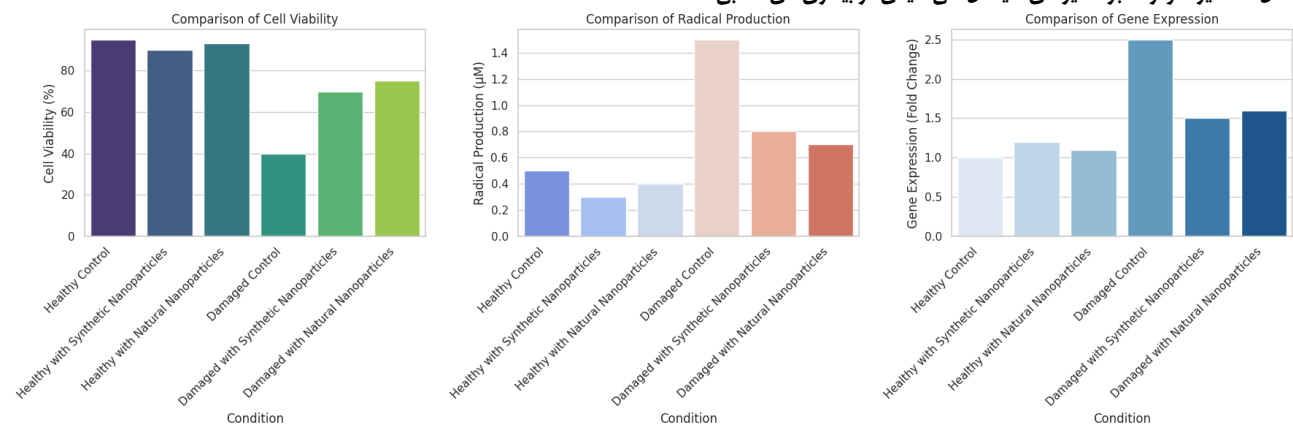
شکل ۴- سطوح ROS در سلول‌های PC12 پس از تیمار با CuONPs



شکل ۵- آسیب DNA اکسیداتیو در سلول‌های PC12 تحت تأثیر CuONPs



شکل ۶- تأثیر نانوذرات بر مسیرهای سیگنال‌دهی کلیدی در بیماری‌های عصبی



شکل ۷- مقایسه اثربخشی نانوذرات طبیعی و سنتزی بر نورون‌های سالم و آسیب‌دیده

در مطالعه‌ای نشان داده شد که نانوذرات می‌توانند با کاهش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای محافظتی، از آسیب‌های سلولی در مدل‌های نورونال جلوگیری کنند (۶).

تعامل نانوذرات با گیرنده‌های گلوتامات و اثرات نوروتوکسیک: در این مطالعه، مشاهده شد که نانوذرات مس سبز می‌توانند بر گیرنده‌های گلوتامات اثر بگذارند. اثرات نانوذرات مس بر گیرنده‌های گلوتامات به‌ویژه در زمینه سمیت نورونی و آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو مورد توجه قرار گرفته است. جدول ۳ نتایج اثرات نانوذرات بر فعالیت گیرنده‌های گلوتامات را نشان می‌دهد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که نانوذرات می‌توانند اثرات حفاظتی از طریق کاهش سمیت ناشی از گلوتامات و کاهش فعالیت گیرنده‌های گلوتامات در شرایط استرس اکسیداتیو داشته باشند (۷). این یافته‌ها می‌تواند به‌ویژه در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون که از آسیب‌های گلوتامات ناشی می‌شوند، کاربرد داشته باشد.

اثرات نانوذرات مس در مدل‌های بیماری‌های نورودژنراتیو: مطابق با نتایج جدول ۴، نانوذرات مس سبز قادر به کاهش استرس اکسیداتیو و تحریک آپوپتوز در سلول‌های PC12 بودند. این نتایج مشابه با تحقیقاتی است که نشان داده‌اند نانوذرات مختلف مانند نانوذرات طلا و نقره اثرات حفاظتی بر سلول‌های عصبی دارند (۸). نانوذرات مس به‌طور خاص می‌توانند در کاهش سمیت ناشی از آمیلوئید- β و گلوتامات در مدل‌های نورونال مؤثر باشند (۹).

کاربردهای درمانی نانوذرات مس در بیماری‌های نورودژنراتیو و سرطانی: اثر نانوذرات مس در کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم مسیرهای آپوپتوزی می‌تواند آنها را به ابزاری ارزشمند در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو تبدیل کند. نانوذرات مس به‌ویژه در بیماری‌هایی مانند آلزایمر و پارکینسون که از افزایش استرس اکسیداتیو و آسیب‌های ناشی از گلوتامات رنج می‌برند، ممکن است به‌عنوان یک درمان موثر عمل کنند. جدول ۵ نتایج ارزیابی اثرات نانوذرات در مدل‌های نورودژنراتیو را نمایش می‌دهد. در همین راستا، مطالعه‌ای نشان داده است که نانوذرات می‌توانند با مهار گلوتامات و فعال‌سازی مسیرهای حفاظتی از تخریب نورونی جلوگیری کنند (۷). همچنین، از آنجا که این نانوذرات می‌توانند فرآیندهای آپوپتوز را تحریک کنند، ممکن است در درمان سرطان‌های عصبی نیز کاربرد داشته باشند (۱۰).

محدودیت‌ها و پیشنهادات برای تحقیقات آینده: گرچه نتایج این مطالعه امیدوارکننده است، ولی باید به چند محدودیت اشاره کرد. اولین محدودیت، استفاده از مدل سلولی PC12 است که ممکن است نتایج در مدل‌های حیوانی یا بالینی متفاوت باشد. همچنین، سمیت بلندمدت نانوذرات مس باید به‌طور کامل ارزیابی شود تا بتوان از آنها در درمان‌های بالینی استفاده

نمودار عملکرد نانوذرات بر مسیرهای سیگنال‌دهی شامل کاهش تولید رادیکال‌های آزاد (ROS)، مهار مسیرهای التهابی NF- κ B، فعال‌سازی SIRT1/FOXO و کاهش تجمع آمیلوئید β -این اثرات به بهبود عملکرد نورونی و کاهش پیشرفت بیماری‌هایی مانند آلزایمر و پارکینسون منجر می‌شود.

نمودارهای ستونی و خطی مبتنی بر داده‌های تجربی، میزان زنده‌مانی سلولی (MTT assay)، تولید رادیکال‌های آزاد (ROS assay) و بیان ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو و آپوپتوز (مانند Bcl-2, Bax, SOD, p53) را در سلول‌های عصبی تیمار شده با نانوذرات سنتزی و نانوذرات زیستی نشان می‌دهند. نتایج حاکی از اثر محافظتی بیشتر نانوذرات زیستی در کاهش سمیت سلولی و تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی نورونی است.

نتایج سنجش سطح ۸-OHdG به‌عنوان نشانگر آسیب DNA اکسیداتیو در سلول‌های PC12 نشان می‌دهند که CuONPs در غلظت‌های بالاتر آسیب DNA را کاهش می‌دهند. این کاهش در سطح ۸-OHdG نشان‌دهنده اثرات حفاظتی CuONPs در جلوگیری از آسیب‌های DNA ناشی از استرس اکسیداتیو است.

بحث

در این مطالعه، اثرات نانوذرات مس سبز سنتز شده از عصاره گیاه *Scrophularia striata* بر سلول‌های PC12 بررسی شد. نتایج نشان داد که درمان با این نانوذرات باعث کاهش استرس اکسیداتیو و تحریک فرآیندهای آپوپتوزی در سلول‌ها شد. این یافته‌ها با مطالعات قبلی هم‌راستا هستند که نشان داده‌اند نانوذرات می‌توانند اثرات حفاظتی یا سمیت سلولی بسته به نوع نانوذره و سلول هدف به نمایش بگذارند.

اثرات نانوذرات مس بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی: مطابق با نتایج جدول ۱، درمان با نانوذرات مس سبز باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) شد. این یافته‌ها مشابه با مطالعات قبلی است که نشان داده‌اند نانوذرات می‌توانند به‌طور قابل‌توجهی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهند و از آسیب‌های اکسیداتیو جلوگیری کنند (۴). همچنین، نتایج این مطالعه با تحقیقاتی هم‌راستا است که نشان داده‌اند نانوذرات می‌توانند اثرات ضد استرس اکسیداتیو در مدل‌های نورونال نظیر سلول‌های PC12 داشته باشند (۳).

تأثیر نانوذرات مس بر تغییرات بیان ژن‌های استرس اکسیداتیو و آپوپتوز: در این مطالعه، درمان با نانوذرات مس موجب افزایش بیان ژن‌های استرس اکسیداتیو نظیر SIRT1 و FOXO3 و کاهش بیان Bcl-2 شد (جدول ۲). این نشان‌دهنده فعال‌سازی مسیرهای حفاظتی و آپوپتوتیک است. این نتایج مشابه با یافته‌های تحقیقاتی است که نشان داده‌اند مواد مختلف، از جمله نانوذرات، می‌توانند از طریق تنظیم ژن‌های آپوپتوتیک و استرس اکسیداتیو، اثرات حفاظتی و درمانی داشته باشند (۵). به‌طور مشابه،

دکتر ایرج رشیدی و دکتر علی قنبری در انجام این تحقیق صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافع مالی یا غیرمالی مرتبط با این مطالعه گزارش نمی‌کنند.

حمایت مالی

این تحقیق با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

تمام مراحل انجام تحقیق مطابق با اصول اخلاقی کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی بوده است و کد اخلاق پژوهشی مربوطه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه دریافت شده است.

مشارکت نویسندگان

سیده هانیه مرتضوی: طراحی مطالعه، انجام آزمایش‌ها، نگارش پیش‌نویس مقاله.

دکتر محسن زاله: نظارت علمی، بازبینی نهایی مقاله.

دکتر ایرج رشیدی: تحلیل داده‌ها، مشارکت در نگارش مقاله.

دکتر علی قنبری: طراحی آزمایش‌ها، بازبینی علمی مقاله.

کد اخلاق

IR.KUMS.REC.1401.104

References

- Engin AB, Engin A. Nanoparticles and neurotoxicity: dual response of glutamatergic receptors. *Prog Brain Res* 2019;245:93-115. doi:10.1016/bs.pbr.2019.07.003
- Magdaleno Roman JY, Chapa González C. Glutamate and excitotoxicity in central nervous system disorders: ionotropic glutamate receptors as a target for neuroprotection. *Neuroprotection* 2024;2:137-50.
- Lobine D, Sadeer N, Jugreet S, et al. Potential of medicinal plants as neuroprotective and therapeutic properties against amyloid- β -related toxicity, and glutamate-induced excitotoxicity in human neural cells. *Curr Neuropharmacol* 2021;19:1416-41. doi:10.2174/1570159X19666210412093756
- Moghadam ZE, Hamidi S, Azarfarin M, et al. Emerging promise of green synthesized metallic nanoparticles for the management of neurological disorders. *Curr Pharm Des* 2024;30.
- Chen SQ, Wang ZS, Ma YX, et al. Neuroprotective effects and mechanisms of tea bioactive components in neurodegenerative diseases. *Molecules* 2018;23:512. doi:10.3390/molecules23030512
- Ait Hamdan Y, Elouali S, Maloui AB, et al. Chitosan and its derivatives as potential neuroprotective agents for the treatment of Parkinson's disease. In: *Experimental and Clinical Evidence of the Neuropathology of Parkinson's Disease*. IGI Global 2023:253-74.
- Jiang Y, Tang X, Deng P, et al. The neuroprotective role of fisetin in different neurological diseases: a systematic review. *Mol Neurobiol* 2023;60:6383-94. doi:10.1007/s12035-023-03481-x
- Bhattacharya T, Soares GA, Chopra H, et al. Applications of phyto-nanotechnology for the treatment of neurodegenerative disorders. *Materials* 2022;15:804. doi:10.3390/ma15030804

کرد. پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده اثرات نانوذرات مس را در مدل‌های حیوانی و در آزمایش‌های بالینی بررسی کنند.

این مطالعه نشان می‌دهد که نانوذرات اکسید مس (CuONPs) سنتز شده از عصاره *Scrophularia striata* توانسته‌اند اثرات حفاظتی قابل توجهی علیه استرس اکسیداتیو ناشی از گلوتمات در سلول‌های PC12 ایجاد کنند. نتایج نشان دادند که CuONPs به‌طور مؤثر سطوح گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را کاهش داده و در عین حال فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کلیدی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) را افزایش می‌دهند (۱). علاوه بر این، درمان با CuONPs به‌طور چشمگیری پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب DNA اکسیداتیو را کاهش داده است (۲). این شواهد به وضوح پتانسیل CuONPs را برای حفظ یکپارچگی و عملکرد عصبی در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو نشان می‌دهند (۳).

یافته‌های این مطالعه می‌تواند پیامدهای مهمی برای توسعه درمان‌های جدید برای بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) داشته باشند. با توجه به اینکه استرس اکسیداتیو و آسیب‌های ناشی از ROS نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری‌ها دارند، CuONPs می‌تواند به‌عنوان یک عامل درمانی نوین برای کاهش آسیب‌های اکسیداتیو و حفظ سلامت عصبی استفاده شوند (۴). علاوه بر این، با توجه به نتایج امیدوارکننده‌ی این تحقیق، استفاده از CuONPs در محیط‌های بالینی می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی جدید برای محافظت از سلول‌های عصبی در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو مورد توجه قرار گیرد (۵).

با این حال، قبل از استفاده بالینی از CuONPs، مطالعات بیشتر در مورد بهینه‌سازی سنتز، ارزیابی ایمنی طولانی مدت، بررسی سمیت بالقوه و تعیین روش‌های مناسب تحویل دارو ضروری است. همچنین، تحقیقات باید به دنبال بهبود پایداری CuONPs و اطمینان از عبور مؤثر آنها از سد خونی مغزی (BBB) باشند تا از اثربخشی آنها در درمان بیماری‌های عصبی اطمینان حاصل شود (۶).

در نهایت، برای درک بهتر مکانیسم‌های عمل CuONPs، تحقیقات آینده باید به بررسی تعاملات مولکولی آنها با مسیرهای سلولی خاص و چگونگی اثرگذاری آنها بر حفاظت عصبی پرداخته و به ارزیابی تأثیرات در سطح سیستماتیک و بالینی بپردازند. این تحقیقات می‌توانند به بهبود استراتژی‌های درمانی برای بیماری‌های عصبی کمک کرده و در نهایت به ارتقای کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو منجر شوند (۷).

تشکر و قدردانی

از حمایت‌های مالی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و همکاری ارزشمند اعضای محترم هیئت علمی گروه آناتومی، به‌ویژه آقایان دکتر محسن زاله،



9. Lee KH, Cha M, Lee BH. Neuroprotective effect of antioxidants in the brain. *Int J Mol Sci* 2020;21:7152. doi:10.3390/ijms21197152
10. Afzal O, Altamimi AS, Nadeem MS, et al. Nanoparticles in drug delivery: from history to therapeutic applications. *Nanomaterials* 2022;12:4494. doi:10.3390/nano12244494
11. Janrao C, Khopade S, Bavaskar A, et al. Recent advances of polymer-based nanosystems in cancer management. *J Biomater Sci Polym Ed* 2023;34:1274-335. doi:10.1080/09205063.2023.2199412
12. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53:S26-38. doi:10.1002/ana.10483
13. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004;430:631-9. doi:10.1038/nature02621
14. Palaniyappan R, Arthanari S, Subramanian M, et al. Nanotechnology-driven approaches in overcoming drug delivery challenges for neurodegenerative diseases. *Indian J Pharm Educ Res* 2024;58:S1185-200.
15. Trushina E, McMurray CT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neuroscience* 2007;145:1233-48. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.01.004
16. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, et al. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:65-74. doi:10.2174/157015909787602823
17. Wang Y, Cai R, Chen C. The nano-bio interactions of nanomedicines: understanding the biochemical driving forces and redox reactions. *Acc Chem Res* 2019;52:1507-18. doi:10.1021/acs.accounts.9b00126



Investigating the Neuroprotective Effect of Copper Oxide Nanoparticles in Reducing Glutamate-Induced Toxicity in PC12 Cells: Implications for the Treatment of Neurological Diseases

Mohsen Zhaleh (Ph.D.)¹, Seyedeh Haniyeh Mortazavi (M.Sc.)^{2*}, Ali Ghanbari (Ph.D.)³, Iraj Rashidi (Ph.D.)³

1- Department of Anatomy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

2- Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

3- Department of Anatomy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

4- Department of Anatomy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Received: 21 January 2025, Accepted: 9 March 2025

Abstract:

Introduction: Neurological disorders are among the most challenging central nervous system conditions, often associated with increased oxidative stress and cell death. Plant-based nanoparticles may offer a novel approach to mitigate these effects. To evaluate the antioxidant and neuroprotective effects of copper oxide nanoparticles (CuONPs) synthesized using *Scrophularia striata* extract against glutamate-induced toxicity in PC12 cells.

Methods: CuONPs were synthesized via green synthesis using plant extract and characterized using XRD, SEM, TEM, and UV-vis. PC12 cells were exposed to glutamate and treated with CuONPs. Oxidative stress markers (ROS, MDA, SOD, CAT) and DNA damage were assessed.

Results: CuONP treatment significantly reduced ROS and MDA levels and enhanced the activity of antioxidant enzymes SOD and CAT. DNA damage was also markedly reduced compared to the glutamate-only group.

Conclusion: CuONPs synthesized with *Scrophularia striata* possess strong antioxidant and neuroprotective properties and show promise as a potential therapeutic agent for neurodegenerative disorders.

Keywords: Copper oxide nanoparticles, Glutamate toxicity, Oxidative stress, PC12 cells, Neurological diseases.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: S.H. Mortazavi, Email: haniyehmortazavi.kums.ac@gmail.com

Citation: Zhaleh M, Mortazavi S.H, Rashidi I, Ghanbari A. Investigating the neuroprotective effect of copper oxide nanoparticles in reducing glutamate-induced toxicity in PC12 cells: implications for the treatment of neurological diseases. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2025;20(1):50-60.

