



Original Article

***In Vitro* Comparative Study of the Antiproliferative Effects of Liposome- and Niosome-Loaded Curcumin on the A2780 Ovarian Cancer Cell Line**

Mohammad Majdizadeh¹, Ali-Reza Mofakhamipor-Mehrabadi², Mohammad Hassan Sheikhha¹, Narges Nikoonahad Lotfabadi³, Fatemeh Sadeghian Nodoshan^{1,4}, Farzaneh Morteza Ratki¹, Bibi Fatemeh Haghirsadat^{1,4*}

¹ Biotechnology Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² Fardanegar Biotechnology Company, Yazd Science and Technology Park, Yazd, Iran

³ Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Science and Arts, Yazd, Iran

⁴ School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

***Corresponding authors:** Bibi Fatemeh Haghirsadat, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran. Email: fhaghirsadat@gmail.com

DOI: [10.66224/nkums.18.2.26](https://doi.org/10.66224/nkums.18.2.26)

How to Cite this Article:

Majdizadeh M, Mofakhamipor-Mehrabadi AR, Sheikhha MH, Nikoonahad Lotfabadi N, Sadeghian Nodoshan F, Morteza Ratki F, Haghirsadat BF. *In Vitro* Comparative Study of the Antiproliferative Effects of Liposome- and Niosome-Loaded Curcumin on the A2780 Ovarian Cancer Cell Line. J North Khorasan Univ Med Sci. 2026;18(2): 26-34. DOI: 10.22034/nkums.18.2.26

Received: 21 September 2025

Accepted: 2 February 2026

Keywords:

A2780 Cell Line
Curcumin
Liposome
Niosome
Ovarian Cancer

Abstract

Introduction: Conventional cancer treatments are often associated with side effects that reduce patients' quality of life. Therefore, the development of novel drug delivery systems to achieve targeted therapy and minimize adverse effects is essential. Given advances in nanotechnology, this study aimed to prepare liposomal and niosomal formulations containing curcumin and to evaluate their antiproliferative effects on the A2780 ovarian cancer cell line.

Methods: Four liposomal and four niosomal formulations were prepared using cholesterol, phosphatidylcholine, and Span 60. Physicochemical properties, including particle size, zeta potential, polydispersity index (PDI), drug-loading efficiency, and drug-release profile, were evaluated. Based on these parameters, the optimal liposomal and niosomal formulations were selected. Drug release over 48 hours under conditions simulating healthy and cancerous cells, as well as the cytotoxic effects on the A2780 ovarian cancer cell line, were assessed and compared with free curcumin.

Results: For the selected liposomal formulation, the drug-loading efficiency, particle size, PDI, and zeta potential were 76.63%, 129.79 nm, 0.246, and -18.11 mV, respectively. For the selected niosomal formulation, the corresponding values were 83.66%, 145.62 nm, 0.256, and -25.8 mV, respectively. Drug release from both formulations was slow and sustained. The selected niosomal formulation exhibited greater antiproliferative effects on ovarian cancer cells, with IC₅₀ values of 90.32, 81.25, and 70.37 µg/mL for free curcumin, liposomal curcumin, and niosomal curcumin, respectively.

Conclusions: The developed niosomal formulation demonstrated desirable physicochemical characteristics and higher cytotoxicity against ovarian cancer cells, suggesting it as a promising candidate for further studies in ovarian cancer therapy.



مطالعه آزمایشگاهی مقایسه اثرات ضدتکثیری کورکومین بارگذاری شده در

لیپوزوم و نیوزوم بر رده سلولی A2780 سرطان تخمدان

محمد مجدی زاده^۱، علی رضا مفخمی پور مهرآبادی^۲، محمدحسن شیخها^۱، نرگس نیکونهاد^۱
 لطفآبادی^۳، فاطمه صادقیان ندوشن^۴، فرزانه مرتضی رتکی^۱، بی بی فاطمه حقیرالسادات^۴ *^{۴۰۱}id

^۱ مرکز تحقیقات زیست فناوری، پژوهشکده علوم تولیدمثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
^۲ شرکت دانش بنیان زیست فناوریان فردانگر، پارک علم و فناوری، یزد، ایران
^۳ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه علم و هنر، یزد، ایران
^۴ دانشکده علوم و فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

*نویسنده مسئول: بی بی فاطمه حقیرالسادات، دانشکده علوم و فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران. ایمیل: fhaghirosadat@gmail.com

DOI:10.66224/nkums.18.2.26

چکیده مقدمه: روش های رایج درمان سرطان با عوارض جانبی همراهان و کیفیت زندگی بیماران را کاهش می دهند. از این رو، توسعه راهکارهای نوین رسانش دارو برای هدفمند کردن درمان و کاهش عوارض ضروری است. با توجه به پیشرفت های فناوری نانو، هدف این پژوهش تهیه فرمولاسیون های لیپوزومی و نیوزومی حاوی کورکومین و بررسی آثار ضدتکثیری آن بر رده سلولی A2780 سرطان تخمدان است. روش کار: چهار فرمولاسیون لیپوزومی و چهار فرمولاسیون نیوزومی با استفاده از کلسترول، فسفاتیدیل کولین و اسپن ۶۰ تهیه شد. ویژگی های فیزیکوشیمیایی، شامل اندازه ذره، پتانسیل زتا، شاخص پراکندگی (PDI)، درصد بارگذاری و رهایش دارو، بررسی شد. سپس، بهترین فرمولاسیون لیپوزومی و نیوزومی براساس این ویژگی ها انتخاب شدند و رهایش دارو طی ۴۸ ساعت در شرایط مشابه سلول های سالم و سرطانی و سمیت آن ها بر رده سلولی A2780 سرطان تخمدان ارزیابی و با کورکومین آزاد مقایسه شد. یافته ها: درصد بارگذاری دارو، اندازه ذرات، شاخص پراکندگی ذرات (PDI) و پتانسیل زتا برای فرمولاسیون منتخب لیپوزومی به ترتیب ۷۶/۶۳ درصد، ۱۲۹/۷۹ نانومتر، ۰/۲۴۶ و ۱۸/۱۱- میلی ولت و برای فرمولاسیون منتخب نیوزومی به ترتیب ۸۳/۶۶ درصد، ۱۴۵/۶۲ نانومتر، ۰/۲۵۶ و ۲۵/۸- میلی ولت بود. رهایش دارو از سامانه منتخب لیپوزومی و نیوزومی آهسته و پیوسته است و سامانه منتخب نیوزومی آثار ضدتکثیری بیشتری در رده سلولی سرطان تخمدان داشت، به گونه ای که میزان IC50 کورکومین آزاد، کورکومین لیپوزوم و کورکومین نیوزوم به ترتیب ۹۰/۳۲، ۸۱/۲۵ و ۷۰/۳۷ میکروگرم بر میلی لیتر است. نتیجه گیری: فرمولاسیون نیوزومی حاصل، ضمن داشتن ویژگی های فیزیکوشیمیایی مطلوب، سمیت بیشتری بر سلول های سرطان تخمدان نشان داد و می تواند گزینه مناسبی برای تحقیقات ضدسرطان تخمدان باشد.	تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۳
واژگان کلیدی: لیپوزوم نیوزوم کورکومین سرطان تخمدان رده سلولی A2780	

مقدمه

سال ۲۰۵۰ است، به طوری که احتمال ابتلای هر آمریکایی در طول عمر نزدیک به ۴۰ درصد برآورد می شود.

سرطان تخمدان در جهان، هشتمین سرطان شایع زنان به شمار می رود و در سال ۲۰۲۰ حدود ۳/۷ درصد از کل موارد سرطان و ۴/۷ درصد از مرگ های ناشی از آن را شامل شده است. تا اوایل دهه ۲۰۰۰، بیشترین میزان بروز استاندارد شده براساس سن در شمال اروپا و آمریکای شمالی دیده می شد، اما این الگو تغییر یافته است، به گونه ای که در سال های اخیر، میزان بروز در این مناطق کاهش یافته و در مقابل، در برخی نواحی اروپای شرقی و آسیا روندی روبه افزایش نشان می دهد [۳].

آسیب نخاعی (Spinal Cord Injury; SCI) سرطان به عنوان دومین عامل مرگومیر جهانی، ناشی از تکثیر کنترل نشده سلول ها با منشأ ژنتیکی است [۱]. این بیماری با تشکیل تومور و رقابت سلول های سرطانی با سلول های سالم برای کسب منابع حیاتی مشخص می شود. باوجود پیشرفت های پزشکی، سرطان همچنان بحران عمده بهداشت عمومی محسوب می شود [۲]. آمارهای ایالات متحده نشان می دهند که حتی در دوران همه گیری کووید-۱۹، تلفات سرطان با شش صد هزار مورد مرگ در سال ۲۰۲۰، بیش از مرگ های ناشی از کرونا بوده است. پیش بینی ها حاکی از افزایش موارد جدید تا سه میلیون مورد سالانه تا

RPMI (Roswell Park Memorial Institute) از شرکت اینوکلون ایران، سرم جنینی گاو (Fetal Bovine Serum-FBS) از شرکت گیپکو ایالات متحده آمریکا و محلول‌های MTT (4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5- و (diphenyltetrazolium bromide) و DMSO (Dimethyl Sulfoxide) از شرکت بایوتک ایران تهیه شدند.

تعیین طول موج حداکثر جذب و رسم منحنی کالبراسیون کورکومین

ابتدا با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (مدل Epoch، ایالات متحده آمریکا) طول موج حداکثر جذب کورکومین اندازه‌گیری شد. سپس، به‌منظور ترسیم منحنی کالبراسیون کورکومین و استخراج معادله خط مربوطه، محلول‌هایی با غلظت‌های مختلف از محلول استاندارد کورکومین در ایزوپروپیل و بافر فسفات سالیین (PBS) تهیه شدند. سپس، میزان جذب نوری این محلول‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج حداکثر جذب کورکومین اندازه‌گیری شد. رابطه بین جذب و غلظت با رعایت قانون بیر لامبرت و در قالب سه تکرار آزمایش تعیین شد. در نهایت، منحنی کالبراسیون رسم شد و معادله خط به‌همراه ضریب رگرسیون آن محاسبه شد. در پژوهش حاضر، نویسندگان برای جلوگیری از اتلاف وقت و هزینه، در این قسمت از نتایج پژوهش ساسانی و همکاران برای گزارش استفاده کردند [۷].

ساخت سامانه‌های لیپوزومی و نیوزومی حاوی کورکومین

ابتدا، چهار فرمولاسیون مختلف لیپوزومی با استفاده از فسفاتیدیل کولین سویا و کلسترول و چهار فرمولاسیون نیوزومی با استفاده از اسپن ۶۰ و کلسترول به‌ترتیب با درصد‌های جدول‌های ۱ و ۲ ساخته شدند که خلاصه آن به شرح زیر است.

برای ساخت نانوذرات لیپوزومی حاوی کورکومین، ابتدا فسفاتیدیل کولین سویا، کلسترول و کورکومین در حلال کلروفرم در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد روی روتاری (هایدولف، آلمان) حل شد و تحت شرایط خلأ فیلم نازک خشک تهیه شد. سپس، عمل هیدراته‌کردن با افزودن آب مقطر استریل، طی مدت ۶۰ دقیقه و در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد انجام شد. سپس، نانوذرات تهیه‌شده با استفاده از سونیکیت حمامی (سری Easy، شرکت Elma، آلمان) به‌مدت ۴۰ دقیقه کاهش سایز داده شدند. در پایان، به‌منظور همگن‌سازی نانو ذرات، از فیلترهای ۰/۴ و ۰/۲ میکرومتر استفاده شد [۱۲]. همچنین، برای تهیه نیوزوم نیز به‌جای فسفاتیدیل کولین سویا از اسپن ۶۰ استفاده شد (جدول ۲). دیگر مراحل ساخت مشابه ساخت لیپوزوم است.

جدول ۱. ترکیبات سازنده فرمولاسیون‌های لیپوزومی

نام فرمولاسیون	فسفاتیدیل کولین		کلسترول (درصد)
	لیپید	کولین	
	دارو	(درصد)	
F ₁	۱۰	۹۰	۱۰
F ₂	۱۰	۸۰	۲۰
F ₃	۱۰	۷۰	۳۰
F ₄	۱۰	۶۰	۴۰

۴]. امروزه، جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی از راهکارهای اصلی درمان سرطان محسوب می‌شوند که در این میان، شیمی‌درمانی، به‌دلیل کارایی بالا، به رویکردی غالب تبدیل شده است. در این روش، از داروهای سیتوتوکسیک، مانند دوکسوروبیسین، استفاده می‌شود که به‌صورت مستقیم و غیرمستقیم در چرخه سلولی تأثیر می‌گذارند. باوجود این، انتخاب‌نکردن هدفمند سلول‌های تومور، چالش در رساندن مؤثر دارو به محل تومور، بروز مقاومت چنددارویی، پیچیدگی ریزمحیط تومور و تفاوت‌های فردی بیماران، همگی از موانع عملی موفقیت این روش به شمار می‌روند. بنابراین، برای غلبه بر این محدودیت‌ها، توسعه راهبردهای نوین رساندن دارو ضروری است [۴-۶].

کورکومین، ترکیب پلی‌فنولی طبیعی مستخرج از زردچوبه، خواص ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان و ضدسرطان دارد. این ترکیب از طریق مکانیسم‌های مختلفی، نظیر القای آپوپتوز و مهار رگ‌زایی، علیه انواع سرطان‌ها عمل می‌کند. اگرچه سمیت پایین و توانایی تعدیل مقاومت دارویی از مزایای برجسته آن است، پایداری شیمیایی کم، حلالیت آبی پایین و زیست‌فراهمی محدود، چالش‌های اصلی در کاربرد بالینی این ترکیب محسوب می‌شوند. برای غلبه بر این محدودیت‌ها، فناوری نانو با طراحی نانوحامل‌هایی نظیر لیپوزوم توانسته است بر برخی از این چالش‌ها غلبه کند [۷-۹]. برخی از پژوهش‌ها، ازجمله آذرمی و همکاران، نشان دادند که کورکومین می‌تواند سیستم تولیدمثلی موش را از آسیب‌های ناشی از تجویز سیکلوفسفامید و گوسرلین محافظت کند [۱۰]. لیپوزوم‌ها نانوحامل‌های کروی متشکل از دولایه فسفولیپیدی با هسته آبی هستند که سر هیدروفیل آن‌ها به‌سمت خارج و دم هیدروفوب به‌سمت داخل قرار می‌گیرد. این سیستم دارورسانی غیرسمی، زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر و با رهايش کنترل‌شده دارو، محدودیت‌هایی مانند تخریب فیزیولوژیک و نیمه‌عمر کوتاه داروهای متعارف را برطرف می‌کند، هرچند چالش‌هایی مانند پایداری محدود و هزینه تولید زیاد باقی است [۱۱، ۱۲]. نیوزوم‌ها نیز سیستم پیشرفته‌ای هستند که با قابلیت بارگذاری داروهای هیدروفیل، لیپوفیل و آمفوفیل، محافظت از دارو در برابر تجزیه بیولوژیکی، توزیع هدفمند و رهايش کنترل‌شده، دسترسی زیستی و کارایی درمانی را بهبود می‌بخشند. این نانوحامل‌ها پایدار، قابل اصلاح، زیست‌سازگار و غیرایمنی‌زا هستند و از مسیرهای خوراکی، پوستی و تزریقی قابل تجویزند [۱۳]. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر دستیابی به فرمولاسیون لیپوزومی و نیوزومی با ویژگی‌های فیزیوشیمیایی مناسب حاوی کورکومین و مقایسه سمیت آن‌ها بر رده سلولی A2780 سرطان تخمدان است.

روش کار

مواد شیمیایی

کورکومین، اتانول، بافر فسفات سالیین (Phosphate-Buffered Saline -PBS)، ایزوپروپیل و کلروفرم متعلق به شرکت مرک آلمان، فسفاتیدیل کولین (Soy Phosphatidylcholine)، اسپن ۶۰، توئین ۸۰، کلسترول، استریتومايسين سولفات و پنی‌سیلین G متعلق به شرکت سیگما آلدريج ایالات متحده آمریکا خریده شد. همچنین، سلول‌های سرطانی رده A2780 از انستیتو پاستور ایران، محیط کشت

فیزیکوشیمیایی مطلوب به عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب و در مراحل بعدی پژوهش استفاده شدند [۹].

انتخاب فرمولاسیون مناسب و بررسی سمیت آن به روش MTT

با توجه به شاخصه‌های فیزیکوشیمیایی (اندازه ذرات، پتانسیل زتا، شاخص پراکندگی، درصد بارگذاری کورکومین و الگوی رهایش)، فرمولاسیون لیپوزومی و نیوزومی انتخاب شدند که ویژگی‌های مناسبی داشتند تا آثار ضدتکثیر آن‌ها بر رده سلولی A2780 سرطان تخمدان و رده سلولی سالم HFF (Human Foreskin Fibroblasts) ارزیابی شود. ابتدا، به صورت جداگانه رده سلولی A2780 و رده سلولی HFF با غلظت 1×10^4 سلول در هر چاهک در پلیت ۹۶ تایی به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. سپس، سلول‌های سرطانی به ترتیب با ۰.۲، ۰.۴، ۰.۸، ۱.۶، ۳.۲، ۶.۴، ۱۲.۸ و ۲۵.۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر از کورکومین آزاد و غلظت‌های ۰.۲، ۰.۴، ۰.۸، ۱.۶، ۳.۲، ۶.۴، ۱۲.۸ و ۲۵.۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر از لیپوزوم حاوی کورکومین و غلظت‌های ۰.۲، ۰.۴، ۰.۸، ۱.۶، ۳.۲، ۶.۴، ۱۲.۸ و ۲۵.۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نیوزوم حاوی کورکومین به مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند. پس از گذشت زمان تیمارهای مدنظر، ۲۰ میکرولیتر محلول MTT با غلظت ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به هر چاهک اضافه شد و به مدت چهار ساعت انکوبه شدند. بعد از آن، مایع رویی خارج و به منظور حل شدن کریستال‌های فورمازان، ۱۵۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد. جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از دستگاه خوانشگر الیزا (مدل Bio Tek-ELx800، ایالات متحده آمریکا) ثبت و در نهایت، با توجه به رابطه ۲، درصد زنده‌مانی سلول‌ها محاسبه شد. در انتها، میزان IC50 کورکومین نیوزومه، کورکومین لیپوزومه و کورکومین آزاد طی ۴۸ ساعت محاسبه شد [۱۴].

$$\text{میانگین جذب هر گروه} \times 100 = \frac{\text{میانگین جذب هر گروه}}{\text{میانگین جذب گروه کنترل}} \times 100 = \text{درصد زنده‌مانی}$$

رابطه ۲

محاسبات آماری

در پژوهش حاضر به منظور رسم نمودارها و انجام محاسبات آماری از نرم‌افزار Excel 2023 و نرم‌افزار گراف پد پریم نسخه ۸ و برای معناداری از تست آنووا دوطرفه با سطح معناداری آلفای کمتر از ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها

داده‌های حاصل از اسپکتروفتومتری نشان داد که طول موج جذب بیشینه کورکومین ۴۲۷ نانومتر است و معادله خط و ضریب رگرسیون نمودار کالیبراسیون کورکومین در ایزوپروپیل $y = 0.1045x + 0.105$ و در حلال PBS به صورت $y = 0.433x + 0.222$ و $R^2 = 0.9993$ و $R^2 = 0.9953$ است.

همچنین، میزان بارگذاری دارو (Encapsulation Efficiency-EE) درون نانوحامل‌ها، اندازه ذره، شاخص پراکندگی و پتانسیل زتای نانوذرات حاصل از هر فرمولاسیون در جدول‌های ۳ و ۴ گزارش شده است. مطابق جدول ۳، در میان فرمولاسیون‌های لیپوزومی،

جدول ۲. ترکیبات سازنده فرمولاسیون‌های نیوزومی

کلیستورل (درصد)	اسپن ۶۰ (درصد)	لیپید دارو	نام فرمولاسیون
۱۰	۹۰	۱۰	F ₁
۲۰	۸۰	۱۰	F ₂
۳۰	۷۰	۱۰	F ₃
۴۰	۶۰	۱۰	F ₄

اندازه‌گیری میزان بارگذاری کورکومین و بررسی رهایش کورکومین از نانوحامل‌های لیپیدی (لیپوزومی و نیوزومی)

برای تعیین درصد بارگذاری کورکومین در سامانه‌های لیپیدی (نیوزومی و لیپوزومی)، پس از کاهش اندازه نانوذرات، ابتدا آن‌ها در کیسه دیالیز قرار گرفتند و به مدت یک ساعت در بشر حاوی بافر PBS در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند تا کورکومین آزاد و بارگذاری نشده حذف شود. در مرحله بعد، سامانه‌های لیپیدی ساخته شده با نسبت‌های حجمی ۱:۱۰ و ۱:۲۰ با الکل ایزوپروپیل مخلوط شدند تا غشای لیپیدی تخریب و کورکومین محصور شده آزاد شود. سپس، مقدار جذب نوری کورکومین آزاد شده با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج ماکزیمم جذب کورکومین اندازه‌گیری شد. در نهایت، با استفاده از منحنی استاندارد کورکومین در الکل ایزوپروپیل و رابطه (۱)، درصد بارگذاری دارو در نانوحامل‌های لیپیدی محاسبه شد.

همچنین، به منظور شبیه‌سازی رهایش دارو از نانو سامانه لیپیدی در شرایط *in vivo*، از دو دمای ۳۷ و ۴۲ درجه سانتی‌گراد در محیط بافر PBS استفاده شد تا شرایط سینک برقرار شود. مقدار ۱ میلی‌لیتر از سوسپانسیون نانوحامل لیپیدی حاوی کورکومین در کیسه دیالیز ریخته شد و درون یک محیط ایزوله (فالكون استریل و درب بسته) تحت همزن و در دمای‌های مشخص شده قرار داده شد. نمونه‌برداری از محیط اطراف کیسه دیالیز در بازه‌های زمانی مشخص انجام پذیرفت. در نهایت، با استفاده از معادله کالیبراسیون استاندارد کورکومین در بافر PBS، غلظت داروی رهائشده در دماهای مختلف (۳۷ و ۴۲ درجه سانتی‌گراد) و مقادیر pH متفاوت (به ترتیب ۷/۴ و ۵/۴) در زمان‌های مختلف محاسبه و پروفایل رهایش دارو ترسیم شد [۷].

$$\text{Entrapment Efficiency (\%EE)} = \frac{\text{Encapsulated Drug Concentration}}{\text{Primary used Drug Concentration}} \times 100$$

رابطه ۱

بررسی اندازه ذره، شاخص پراکندگی و پتانسیل زتای نانوحامل‌های حاوی کورکومین

ویژگی‌های نانوذرات شامل اندازه ذرات، شاخص پراکندگی ذرات (Polydispersity Index-PDI) و پتانسیل زتا در فرمولاسیون منتخب با استفاده از دستگاه زتاسایزر (مدل SZ100، شرکت HORIBA، ژاپن) در شرایط دمایی ۲۵ درجه سانتی‌گراد، زاویه پراش ۹۰ درجه و طول موج ۶۵۷ نانومتر سنجیده شد. براساس ارزیابی معیارهای کلیدی، شامل درصد بارگذاری دارو، پروفایل رهایش دارو، اندازه ذرات، PDI و پتانسیل زتا، فرمولاسیون لیپوزومی و نیوزومی با مشخصات

مختلف در شرایط مشابه سلول‌های سرطانی بیشتر از شرایط مشابه سلول‌های سالم است و حداکثر رهائش دارو طی ۲۴ ساعت مربوط به فرمولاسیون F_1 و کمترین آن مربوط به فرمولاسیون F_4 است.

فرمولاسیون F_3 بیشترین میزان بارگذاری کورکومین را دارد و اندازه ذرات در همه فرمولاسیون‌ها زیر ۱۴۰ نانومتر است و نانوذرات در همه فرمولاسیون‌ها بار سطحی منفی دارد. رهائش دارو از فرمولاسیون‌های

جدول ۳. درصد بارگذاری دارو، اندازه ذره، شاخص پراکندگی ذرات (PDI)، پتانسیل زتا و رهائش دارو طی ۲۴ ساعت برای سامانه‌های لیپوزومی

فرمولاسیون	EE (%)	اندازه ذره (nm)	PDI	پتانسیل زتا (mV)	رهائش در شرایط سلول سالم (درصد)	رهائش در شرایط سلول سرطانی (درصد)
F_1	۶۵/۴ ± ۶/۴۳	۱۱۳/۵۱ ± ۵/۰۷	۰/۲۹۱ ± ۰/۰۱۹	-۲۱/۳ ± ۳/۰۲	۵۴/۴۱ ± ۴/۳	۶۸/۴۸ ± ۳/۷
F_2	۷۲/۸۹ ± ۴/۲۷	۱۲۴/۶۹ ± ۴/۴۱	۰/۲۵۱ ± ۰/۰۲۳	-۱۹/۳۶ ± ۱/۹۲	۵۲/۹۵ ± ۵/۷۱	۶۴/۰۸ ± ۳/۹۱
F_3	۷۶/۶۳ ± ۲/۱۶	۱۲۹/۷۹ ± ۴/۳۳	۰/۲۴۶ ± ۰/۰۱۶	-۱۸/۱۱ ± ۳/۰۴	۴۴/۷۴ ± ۲/۷۵	۵۳/۶۷ ± ۴/۲۹
F_4	۶۹/۲۳ ± ۳/۳۱	۱۳۸/۱۴ ± ۵/۲	۰/۲۵۵ ± ۰/۰۲	-۱۷/۵۹ ± ۲/۴۱	۳۸/۱۱ ± ۴/۱۶	۴۹/۳۱ ± ۵/۵۷

شرایط مشابه سلول‌های سرطانی بیشتر از شرایط مشابه سلول‌های سالم است و حداکثر رهائش دارو طی ۲۴ ساعت مربوط به فرمولاسیون F_1 و کمترین آن مربوط به فرمولاسیون F_4 است.

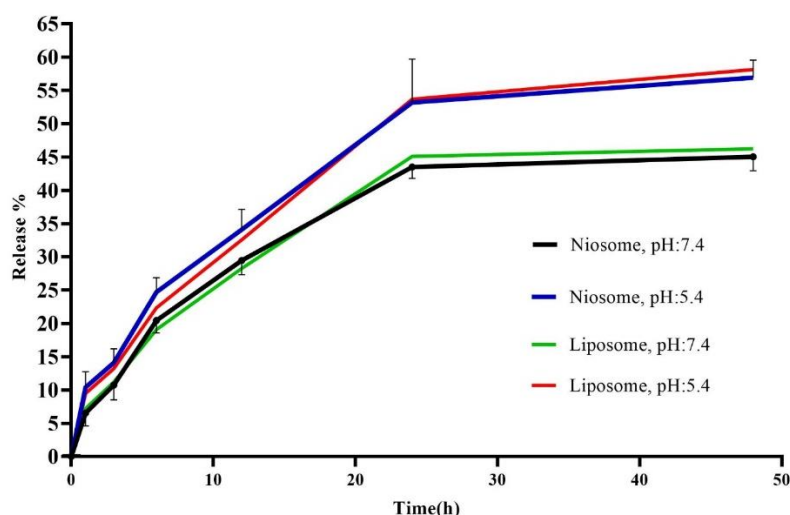
مطابق جدول ۴، در میان فرمولاسیون‌های نیوزومی، فرمولاسیون F_3 بیشترین میزان بارگذاری کورکومین را دارد و اندازه ذرات در همه فرمولاسیون‌ها زیر ۱۵۰ نانومتر است و نانوذرات در همه فرمولاسیون‌ها بار سطحی منفی دارند. رهائش دارو از فرمولاسیون‌های مختلف در

جدول ۴. درصد بارگذاری دارو، اندازه ذره، شاخص پراکندگی ذرات (PDI)، پتانسیل زتا و رهائش دارو طی ۲۴ ساعت برای سامانه‌های نیوزومی

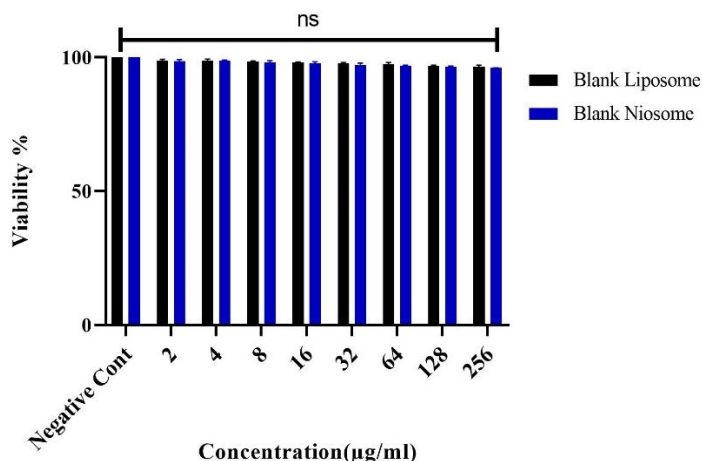
فرمولاسیون	EE (%)	اندازه ذره (nm)	PDI	پتانسیل زتا (mV)	رهائش در شرایط سلول سالم (درصد)	رهائش در شرایط سلول سرطانی (درصد)
F_1	۷۲/۳ ± ۵/۳۹	۱۲۱/۸۹ ± ۵/۹	۰/۲۸ ± ۰/۰۳۳	-۲۰/۳۲ ± ۳/۲۴	۴۹/۰۹ ± ۷/۲۳	۶۵/۳ ± ۵/۸۸
F_2	۷۸/۸۷ ± ۴/۸۷	۱۳۶/۹۶ ± ۶/۴۶	۰/۲۶۱ ± ۰/۰۲	-۲۲/۱۵ ± ۴/۱۵	۴۴/۲۸ ± ۵/۷۱	۵۹/۷۷ ± ۴/۱۴
F_3	۸۳/۶۶ ± ۷/۶۶	۱۴۵/۶۲ ± ۴/۶۸	۰/۲۵۶ ± ۰/۰۹	-۲۵/۸ ± ۵/۱۲	۴۳/۵ ± ۳/۲۵	۵۳/۱۹ ± ۷/۱۲
F_4	۷۸/۱۶ ± ۳/۱۷	۱۷۸/۰۱ ± ۸/۰۱	۰/۲۴۲ ± ۰/۰۱۱	-۲۶/۸۴ ± ۶/۰۳	۴۰/۲۹ ± ۳/۲۸	۴۹/۹۶ ± ۶/۰۷

نانوذرات آهسته و پیوسته است و حداکثر رهائش آن طی ۴۸ ساعت در شرایط مشابه سلول‌های سرطانی $۴/۲۹ ± ۵۸/۹۲$ درصد است. از سوی دیگر، حداکثر رهائش دارو از سامانه منتخب نیوزومی (F_3) طی ۴۸ ساعت در شرایط مشابه سلول‌های سرطانی $۴/۳۱ ± ۵۶/۷$ درصد بوده و رهائش دارو در شرایط مشابه سلول سرطانی برای هر دو سامانه منتخب بیشتر از شرایط مشابه سلول سالم است.

براساس جدول‌های ۳ و ۴ و مقایسه شاخص‌های مختلف فیزیکی‌شیمیایی، فرمولاسیون F_3 برای نانوحامل‌های لیپوزومی و فرمولاسیون F_3 برای فرمولاسیون‌های نیوزومی، با برخورداری از ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی بهتر به‌منظور بررسی رهائش دارو از آن طی ۴۸ ساعت و بررسی ویژگی‌های ضدتکثیری آن انتخاب شدند. بررسی پروفایل رهائش دارو از سامانه لیپوزومی منتخب حاوی کورکومین (F_3)، نشان می‌دهد (نمودار ۱) که رهائش کورکومین از این



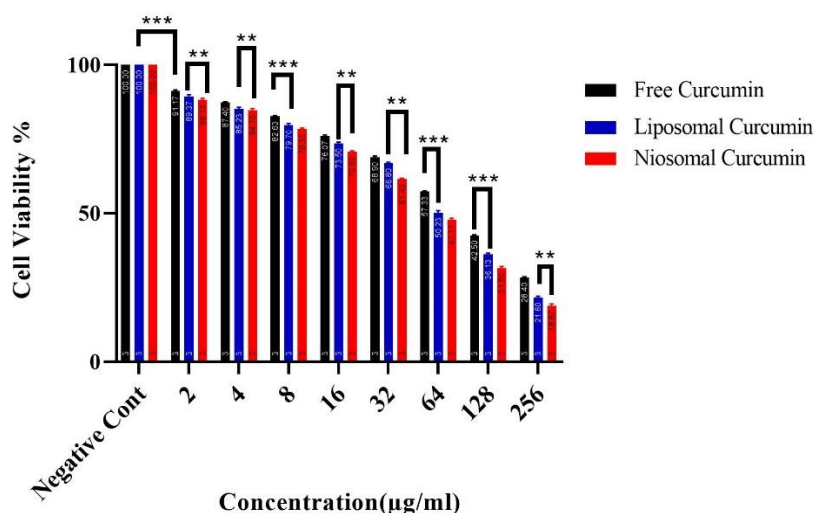
نمودار ۱. رهائش کورکومین از سامانه منتخب لیپوزومی و نیوزومی (F_3) طی ۴۸ ساعت در شرایط مشابه سلول‌های سالم (دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH: ۷/۴) و شرایط مشابه سلول‌های سرطانی (دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد و pH: ۵/۴).



نمودار ۲. سمیت سامانه خالی لیپوزومی و نیوزومی منتخب (F₃) بر رده سلولی HFF (ns عدم معناداری)

سلولی A2780 دارند (نمودار ۳). از سوی دیگر، نتایج MTT نشان می‌دهد که سامانه نیوزومی در مقایسه با سامانه لیپوزومی، آثار ضدتکثیری بیشتری در رده سلولی A2780 دارد. همچنین، نتایج MTT نشان می‌دهد که میزان IC₅₀ کورکومین آزاد، کورکومین لیپوزوم و کورکومین نیوزوم به ترتیب ۹۰/۳۲، ۸۱/۲۵ و ۷۰/۳۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر است.

همچنین، نتایج به دست آمده از MTT نشان می‌دهد که سامانه لیپوزومی و نیوزومی منتخب فاقد دارو سمیت بسیار ناچیزی را در سلول‌های سالم فیبروبلاست (HFF) ایجاد کرده‌اند (نمودار ۲). نتایج MTT نشان می‌دهد که کورکومین آزاد و لیپوزوم و نیوزوم به صورت وابسته به غلظت، باعث کاهش زنده‌مانی سلول‌های سرطان تخمدان شده‌اند و کورکومین لیپوزوم و نیوزوم در مقایسه با کورکومین آزاد در تمامی غلظت‌ها آثار ضدتکثیری بیشتری در رده



نمودار ۳. سمیت سامانه لیپوزومی منتخب (F₃) حاوی کورکومین، سامانه منتخب نیوزومی حاوی کورکومین (F₃) و کورکومین آزاد بر رده سلولی A2780 سرطان تخمدان (**P<0.01, ***P<0.001)

برخورداری از ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی مناسب، در مقایسه با کورکومین آزاد، خاصیت ضدتکثیری قابل قبولی را نشان دادند. در پژوهش حاضر، مشخص شد که ترکیب و درصد مولی اجزای سازنده لیپوزوم و نیوزوم در شاخص‌های فیزیکی‌شیمیایی آن‌ها نقش تأثیرگذاری دارد. برای نمونه، یکی از شاخص‌هایی که به میزان زیادی تحت تأثیر ترکیب سامانه لیپیدی است، درصد بارگذاری و رهایش دارو از سامانه است، به گونه‌ای که درصد بارگذاری دارو در سامانه لیپیدی و الگوی رهایش آن به عوامل مختلفی، از جمله نوع و درصد مولی ترکیبات

بحث

با وجود پیشرفت‌های گسترده در حوزه مراقبت‌های پزشکی، آمار ابتلا به انواع سرطان در سراسر جهان همچنان روندی افزایشی دارد. از این رو، ضرورت یافتن شیوه‌هایی ایمن‌تر و کارآمدتر برای مقابله با سرطان بیش از پیش احساس می‌شود. طی سال‌های اخیر، فناوری نانو به عنوان رویکردی نوین و امیدوارکننده در عرصه شناسایی و درمان سرطان مورد توجه محققان قرار گرفته است [۱۵]. پژوهش حاضر به تولید فرمولاسیون لیپوزومی و فرمولاسیون نیوزومی حاوی کورکومین منتهی شد که ضمن

لیپیدی، به افزایش پیوسته اندازه ذرات منجر می‌شود که با نتایج پژوهش Choi و همکاران مطابقت دارد [۲۴]. از سوی دیگر، وجود اسپن در ساختار نیوزوم تأثیری مشابه کلسترول در اندازه ذرات دارد. از این رو، نیوزوم‌ها به دلیل حضور اسپن، در مقایسه با لیپوزوم‌ها اندازه ذرات بزرگ‌تری دارند. علت اصلی این موضوع آن است که اسپن ۶۰ در مقایسه با فسفولیپیدهای لیپوزوم، زنجیره آلکیل طولانی‌تری دارد. Funakoshi و همکاران نشان دادند که با افزایش طول زنجیره آلکیل، اندازه نانوذرات افزایش می‌یابد [۲۵].

در بخش سلولی نیز نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سامانه لیپوزومی و نیوزومی بدون دارو در غلظت‌های مختلف سمیت بسیار ناچیزی بر سلول‌های سالم HFF دارند؛ زیرا ترکیبات به کاررفته در ساختار لیپوزوم و نیوزوم حاصل از فرمولاسیون ذاتاً سمیت زیادی ندارند. این بخش از پژوهش حاضر با پژوهش Siadatpanah و همکاران و پژوهش Majdizadeh و همکاران هم‌خوانی دارند [۹، ۲۶]. همچنین، سمیت سامانه لیپوزومی و نیوزومی حاوی کورکومین در همه غلظت‌ها در مقایسه با کورکومین آزاد، سمیت معناداری را روی سلول‌های A2780 سرطان تخمدان ایجاد کردند. این بخش از نتایج می‌تواند به دلیل رهایش کنترل‌شده دارو با سامانه‌های لیپیدی و رسانش هدفمندتر آن به سلول‌های سرطانی باشد [۷].

پژوهش‌های دیگر نیز تأیید کرده‌اند که قرارگرفتن ترکیبات سیتوتوکسیک در سامانه‌های لیپیدی، به افزایش خواص ضدتکثیری آن بر رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی منجر شده است. Alemi و همکاران و Naderinezhad نشان دادند که کورکومین لیپوزومه در مقایسه با کورکومین آزاد، سمیت بیشتری برای سلول‌های سرطانی ایجاد کرده است [۲۷، ۲۸]. همچنین، پژوهش‌های متعددی از جمله Farhoudi و همکاران و مرادی و همکاران گزارش کردند که کورکومین نیوزومه در مقایسه با کورکومین آزاد، آثار ضدتکثیری بیشتری بر رده‌های سلول‌های سرطانی داشته‌اند [۲۹، ۳۰]. درخصوص مکانیسم اثر کورکومین در جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی، پژوهش‌ها نشان می‌دهند که کورکومین با اثرگذاری در چندین مسیر سلولی می‌تواند به‌طور قابل توجهی رشد سلول‌های سرطان تخمدان را مهار و آپوپتوز را در آن‌ها القا کند. این ترکیب با کاهش بیان پروتئین‌های ضدآپوپتوزی مانند Bcl-2، Bcl-XL و پرو-کاسپاز-۳ و در مقابل، افزایش سطح پروتئین‌های مرتبط با مرگ برنامه‌ریزی‌شده مانند p53 و Bax، شرایط را برای القای مرگ سلولی فراهم می‌کند.

افزون بر این، کورکومین از طریق اختلال در تعاملات سلولی مؤثر در متاستاز و عود تومور، تحریک بیان پروتئین‌های پیش‌برنده آپوپتوز و تعدیل تولید مولکول‌های مختلف شامل سیتوکین‌ها، فاکتورهای رونویسی، آنزیم‌ها، پروتئین‌کینازها و فاکتورهای رشد، نقش ضدسرطانی خود را اعمال می‌کند. همچنین، این ترکیب با مهار مسیرهای سیگنال‌دهی کلیدی نظیر PI3K/Akt، Wnt/β-catenin، JAK/STAT3 و MEK/ERK1/2 در مهار تکثیر، رشد و رگ‌زایی سلول‌های سرطانی تخمدان نقش مؤثری ایفا می‌کند [۳۱، ۳۲].

هرچند پژوهش حاضر به نتایج قابل توجهی منتهی شد، انجام آن با محدودیت‌ها و چالش‌هایی همراه بود. استفاده نکردن از سرم خون به جای PBS در بررسی رهایش دارو، بررسی نکردن رهایش در دما و pHهای مختلف، بررسی نکردن سمیت فرمولاسیون منتخب در رده

سازنده لیپوزوم، ماهیت ماده بارگذاری شده و روش ساخت لیپوزوم، بستگی دارد [۱۶]. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که با افزایش میزان کلسترول تا حد معین (۳۰ درصد کلسترول) در فرمولاسیون‌های لیپوزومی و نیوزومی، درصد بارگذاری دارو افزایش می‌یابد و رهایش دارو از سامانه کندتر می‌شود. به عبارت دیگر، افزایش کلسترول باعث می‌شود رهایش دارو از سامانه با کنترل بیشتری صورت گیرد. پژوهش‌هایی از جمله ساسانی و همکاران نشان می‌دهند که با افزایش درصد مولی کلسترول تا حد مشخص، در ساختار سامانه لیپیدی، میزان رهایش دارو کمتر می‌شود [۷]. در واقع، کلسترول با قرارگیری در دولایه فسفولیپیدی غشای لیپوزوم باعث انسجام بهتر غشا و کاهش نشت دارو از سامانه لیپیدی می‌شود که ضمن افزایش میزان بارگذاری دارو، باعث رهایش کنترل‌شده‌تر آن از لیپوزوم می‌شود.

همچنین، نتایج پژوهش نشان می‌دهد که سامانه‌های نیوزومی در مقایسه با سامانه‌های لیپوزومی، درصد بارگذاری بیشتر و رهایش کنترل‌شده‌تری دارند. این بخش از نتایج پژوهش حاضر با پژوهش Nasr و همکاران در سال ۲۰۰۷ مطابقت دارد [۱۷]. حضور اسپن در نیوزوم‌ها به دلیل HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) پایین و ویژگی‌های لیپوفیلیتی قوی، باعث می‌شود که لایه‌های دولایه‌ای منظم و پایدار شکل بگیرند. این ویژگی سبب افزایش درصد بارگذاری دارو در فرمولاسیون‌های حاوی اسپن می‌شود. علاوه بر این، غشای ایجادشده توسط اسپن ۶۰ سفت‌تر و نفوذپذیر کمتری دارد که نتیجه آن رهایش آهسته‌تر و کنترل‌شده‌تر دارو است [۱۸، ۱۹].

همچنین، بررسی الگوی رهایش دارو طی ۴۸ ساعت از سامانه‌های منتخب نشان می‌دهد که رهایش دارو از سامانه در شرایط مشابه سلول‌های سرطانی به شکل معناداری بیشتر از شرایط مشابه سلول‌های سالم است که این موضوع می‌تواند بر رسانش هدفمندتر دارو توسط سامانه لیپوزومی به سلول‌های سرطانی تأکید کند [۷]. یکی دیگر از پارامترهای ارزیابی‌شده در این مطالعه، پتانسیل زتا یا بار سطحی نانوذرات بود. نتایج نشان داد که بار سطحی همه فرمولاسیون‌ها منفی است، اگرچه مقدار آن بین فرمولاسیون‌های مختلف کمی متفاوت است. این اختلاف می‌تواند به ترکیب مولی اجزای سازنده لیپوزوم و نوع لیپید و سورفاکتانت استفاده‌شده در ساختار نانوذره مربوط باشد. به‌طور کلی، با افزایش نسبت کلسترول در لیپوزوم، بار سطحی کاهش می‌یابد و به سمت صفر میل می‌کند؛ زیرا کلسترول با قرارگیری در غشای سامانه لیپیدی، تحرک دیگر لیپیدهای غشا را محدود می‌کند و از آنجاکه بار کلسترول خنثی است، بار سطحی کلی سامانه کاهش می‌یابد [۲۰].

همچنین، یافته‌ها نشان داد که نیوزوم‌ها در مقایسه با لیپوزوم‌ها بار سطحی منفی بیشتری دارند که احتمالاً ناشی از حضور اسپن ۶۰ در ساختار آن‌هاست. Owodeha-Ashaka و همکاران در سال ۲۰۲۱ گزارش کرده‌اند که فرمولاسیون‌های اسپن و کلسترول، بار سطحی منفی بیشتری نشان می‌دهند که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد [۲۱]. بار سطحی بالا در لیپوزوم‌ها باعث کاهش رسوب و تجمع نانوذرات روی یکدیگر می‌شود و پایداری طولانی‌مدت این سیستم‌ها را افزایش می‌دهد [۲۲، ۲۳].

شاخص دیگر مورد بررسی در پژوهش حاضر اندازه نانوذرات حاصل از فرمولاسیون‌های مختلف است. پژوهش حاضر نشان می‌دهد که به‌طور کلی افزایش میزان کلسترول تا حد معین در ساختار سامانه

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همه کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند سپاس‌گزاری می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد با کد اخلاق IR.SSU.MEDICINE.REC.1395.13 به انجام رسیده است.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارضی در منافع گزارش نداده‌اند.

مشارکت نویسندگان

محمد مجدی زاده: نگارش مقاله، انجام آزمایش، آنالیز داده‌ها - علیرضا مخفمی پور مهرآبادی: انجام آزمایش - محمد حسن شیخا، نرگس نیکونهاد و فرزانه مرتضی رتکی: ایده پردازی و انجام آزمایش - فاطمه صادقیان ندوشن: ایده پردازی، انجام آزمایش و آنالیز داده‌ها - بی بی فاطمه حقیرالسادات: نویسنده مسئول، ایده پردازی، نظارت و تایید نهایی پژوهش.

حمایت مالی

طرح این پژوهش، در مرکز زیست فناوری پژوهشکده علوم تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به تصویب رسیده است.

سلولی HFF و عدم بررسی جذب سلولی ازجمله محدودیت‌های پژوهش حاضر است که انجام آن به پژوهشگران بعدی پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع روزافزون سرطان و سهم زیاد این بیماری در مرگ‌ومیر انسان‌ها، پژوهشگران همواره به دنبال راهکارهای نوین و مؤثرتری برای درمان آن هستند. اگرچه روش‌های متداول مانند جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی تا حدی در کنترل این بیماری موفق بوده‌اند، عوارض جانبی متعدد آن‌ها مانعی جدی برای درمان بیماران محسوب می‌شود. به عنوان نمونه، شیمی‌درمانی، که یکی از درمان‌های اصلی در بسیاری از سرطان‌های متاستاتیک است، به دلیل غیرهدفمند بودن، علاوه بر سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم بدن را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد و موجب بروز آثار ناخواسته متعددی می‌شود. از این‌رو، بهره‌گیری از رویکردهای نوین بر پایه فناوری نانو می‌تواند بخشی از این محدودیت‌ها را برطرف کند. در تحقیق حاضر، بارگذاری کورکومین در سامانه‌های لیپوزومی و نیوزومی بررسی شد که در نهایت فرمولاسیون نیوزومی با نتایج بهتری حاصل شد. این فرمولاسیون نه تنها ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی مناسبی از خود نشان داد، بلکه در شرایط شبیه‌سازی شده سلول‌های سرطانی نیز کارایی بهتری داشت و در مقایسه با کورکومین آزاد و فرم لیپوزومی آن اثر ضدتکثیری قوی‌تری نشان داد. بنابراین، می‌توان آن را به عنوان گزینه‌ای بالقوه در مطالعات درمان سرطان، به‌ویژه سرطان تخمدان، مورد توجه قرار داد.

References

- Kiri S, Ryba T. Cancer, Metastasis, and the Epigenome. Mol Cancer. 2024;23(1):154. [DOI: 10.1186/s12943-024-02069-w] [PMID: 39095874]
- Moosavizadeh S, Baghiani M, Majdizadeh M, Haghirsadat F, Moosavizadeh S. Experimental Evaluation of Phospholipid System Containing Doxorubicin HCl for Use in Chemotherapy. JSSU. 2019;26(11):945-956 [DOI: 10.18502/ssu.v26i11.548]
- Webb PM, Jordan SJ. Global Epidemiology of Epithelial Ovarian Cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2024;21(5):389-400. [DOI: 10.1038/s41571-024-00881-3] [PMID: 38548868]
- Sasani E, Shahi Malmir H, Daneshmand F, Majdizadeh M, Haghirsadat BF. Synthesis and Physicochemical Characterization of Liponiosomal Hybrid Nanocarriers for Doxorubicin HCl Anti-Cancer Drug. JSUMS. 2020;27(1):35-47. [Link]
- Sun L, Liu H, Ye Y, Lei Y, Islam R, Tan S, et al. Smart Nanoparticles for Cancer Therapy. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):418. [DOI: 10.1038/s41392-023-01642-x] [PMID: 37919282]
- Shahi Malmir H, Kalantar SM, Sasani E, Asgari M, Majdizadeh M, Haghirsadat BF. Synthesis and Optimization of Niosomal Carriers Containing Doxorubicin with Temperature- and pH-Responsive Properties. JSSU. 2019;26(10):879-894. [DOI: 10.18502/ssu.v26i10.479]
- Sasani E, Shahi Malmir H, Daneshmand F, Majdizadeh M, Haghirsadat BF. Synthesis and Optimization of PEGylated Liponiosomal Nanocarriers Containing Curcumin for Cancer Chemotherapy. JSSU. 2018;26(6):528-541. [Link]
- Kuzminska J, Szyk P, Mlynarczyk DT, Bakun P, Muszalska-Kolos I, Dettlaff K, et al. Curcumin Derivatives in Medicinal Chemistry: Potential Applications in Cancer Treatment. Molecules. 2024;29(22):5321. [DOI: 10.3390/molecules29225321] [PMID: 39598712]
- Majdizadeh M, Akbarzadeh S, Al-Turnachy HH, Hemati M, Akhlaghi M, Haghirsadat F, et al. Nano-Liposomes Containing Mentha Piperita Essential Oil: Stability, Antimicrobial, Antioxidant, and Antiproliferative Properties. Nanomed J. 2025;12(1):122-139. [DOI: 10.22038/nmj.2024.79435.1960]
- Azarmi S, Garoussi MT, Tajik P, Pajooh KH, Sasani F, Jahanroshan N. Effect of Curcumin on Mouse Ovary Structure after Treatment with Goserelin and Cyclophosphamide. J Vet Res. 2023;78(2):131-144. [DOI: 10.22059/jvr.2023.351938.3311]
- Fidan Y, Mucaj S, Timur SS, Gursay RN. Recent Advances in Liposome-Based Targeted Cancer Therapy. J Liposome Res. 2024;34(2):316-334. [DOI: 10.1080/08982104.2023.2268710] [PMID: 37814217]
- Majdizadeh M, Rezaei Zarchi S, Movahedpour AA, Shahi Malmir H, Sasani E, Haghirsadat BF. Preparation and Characterization of Nano-Liposomes Containing Mentha Piperita Essential Oil to Improve Therapeutic Index. JSSU. 2018;25(11):853-864. [Link]
- Kapse PH, Gangurde VS, Jadhav K, Bachhav R. Niosomes: a Review of Drug Delivery System. Int J Pharm Sci. 2024;2(1):698-705. [Link]
- Haghirsadat B, Naderifar M, Nikounahad-Lotfabadi N. Antioxidant and Antiproliferative Activity of Foeniculum Vulgare Seed Essential Oil on MCF-7 and A2780 Cancer Cell Lines. Armaghan J. 2022;27(4):418-429. [DOI: 10.52547/armaghanj.27.4.418]
- Rashidi N, Davidson M, Apostolopoulos V, Nurgali K.

- Nanoparticles in Cancer Diagnosis and Treatment: Progress, Challenges, and Opportunities. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024;95:105599. [DOI: [10.1016/j.jddst.2024.105599](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105599)]
16. Pande S. Factors Affecting Drug Release and Loading in Liposome Optimization. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2024;52(1):334-344. [DOI: [10.1080/21691401.2024.2360634](https://doi.org/10.1080/21691401.2024.2360634)] [PMID: [38833335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38833335/)]
 17. Nasr M, Mansour S, Mortada ND, Elshamy AA. Vesicular Aceclofenac Systems: Comparison of Liposomes and Niosomes. *J Microencapsul*. 2008;25(7):499-512. [DOI: [10.1080/02652040802055411](https://doi.org/10.1080/02652040802055411)] [PMID: [18608811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18608811/)]
 18. Ricci A, Stefanuto L, Gasperi T, Bruni F, Tofani D. Lipid Nanovesicles for Antioxidant Delivery in Skin. *Antioxidants*. 2024;13(12):1516. [DOI: [10.3390/antiox13121516](https://doi.org/10.3390/antiox13121516)] [PMID: [39765844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39765844/)]
 19. Yaghoobian M, Haeri A, Bolourchian N, Shahhosseini S, Dadashzadeh S. Effect of Surfactant Composition and Surface Charge of Niosomes on Oral Absorption of Repaglinide. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:8767-81. [DOI: [10.2147/IJN.S261932](https://doi.org/10.2147/IJN.S261932)] [PMID: [33204087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33204087/)]
 20. Magarkar A, Dhawan V, Kallinteri P, Viitala T, Elmowafy M, Rog T, et al. Cholesterol Level Affects Surface Charge of Lipid Membranes. *Sci Rep*. 2014;4:5005. [DOI: [10.1038/srep05005](https://doi.org/10.1038/srep05005)]
 21. Owodeha-Ashaka K, Ilomuanya MO, Iyire A. Correction to: Evaluation of Sonication on Stability-Indicating Properties of Optimized Pilocarpine Hydrochloride-Loaded Niosomes in Ocular Drug Delivery. *Prog Biomater*. 2021;10:221. [DOI: [10.1007/s40204-021-00167-2](https://doi.org/10.1007/s40204-021-00167-2)]
 22. Honary S, Zahir F. Effect of Zeta Potential on Nano-Drug Delivery Systems: Part 2. *Trop J Pharm Res*. 2013;12(2):265-273. [DOI: [10.4314/tjpr.v12i2.20](https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i2.20)]
 23. Honary S, Zahir F. Effect of Zeta Potential on Nano-Drug Delivery Systems: Part 1. *Trop J Pharm Res*. 2013;12(2):255-264. [DOI: [10.4314/tjpr.v12i2.19](https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i2.19)]
 24. Choi S, Kang B, Yang E, Kim K, Kwak MK, Chang PS, et al. Precise Control of Liposome Size Based on Solvent and Membrane Properties. *Sci Rep*. 2023;13(1):4728. [DOI: [10.1038/s41598-024-55878-w](https://doi.org/10.1038/s41598-024-55878-w)] [PMID: [36959258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959258/)]
 25. Funakoshi Y, Iwao Y, Noguchi S, Itai S. Effect of Alkyl Chain Length and Unsaturation on Lipid Nanoparticles. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2015;63(9):731-6. [DOI: [10.1248/cpb.c15-00077](https://doi.org/10.1248/cpb.c15-00077)] [PMID: [26329867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26329867/)]
 26. Siyadatpanah A, Norouzi R, Mirzaei F, Haghirsadat BF, Nissapatom V, Mitsuwan W, et al. Green Synthesis of Nano-Liposomes Containing Essential Oils against *Trichomonas Vaginalis*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(1):150-162. [DOI: [10.1016/j.jmii.2022.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.06.006)] [PMID: [35864068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35864068/)]
 27. Alemi A, Zavar Reza J, Haghirsadat F, Zarei Jalilani H, Haghi Karamallah M, Hosseini SA, et al. Paclitaxel and Curcumin Co-Delivery in PEGylated Niosomes with Enhanced Antitumor Efficacy. *J Nanobiotechnol*. 2018;16(1):28. [DOI: [10.1186/s12951-018-0351-4](https://doi.org/10.1186/s12951-018-0351-4)] [PMID: [29571289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571289/)]
 28. Naderinezhad S, Amoabediny G, Haghirsadat F. Co-Delivery of Hydrophilic and Hydrophobic Anticancer Drugs Using pH-Sensitive Lipid Nanocarriers. *RSC Adv*. 2017;7(48):30008-19. [DOI: [10.1039/C7RA01736G](https://doi.org/10.1039/C7RA01736G)]
 29. Jadid MF, Jafari-Gharabaghloou D, Bahrami MK, Bonabi E, Zarghami N. Enhanced Anticancer Effect of Curcumin-Loaded Niosomes Combined with *Saccharomyces cerevisiae*. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023;80:104167. [DOI: [10.1016/j.jddst.2023.104167](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104167)]
 30. Moradi HR, Tondro G, Darvishi MH, Sahab-Negah S, Mohammadi A, Khaksar Z. Effects of Nano-Niosomal Curcumin on A549 Lung Cancer Cells. *Vet Res Biol Prod*. 2025;38(2):53-61. [DOI: [10.22092/vj.2025.367540.2185](https://doi.org/10.22092/vj.2025.367540.2185)]
 31. Shi M, Cai Q, Yao L, Mao Y, Ming Y, Ouyang G. Antiproliferative and Apoptotic Effects of Curcumin in Ovarian Cancer Cells. *Cell Biol Int*. 2006;30(3):221-6. [DOI: [10.1016/j.cellbi.2005.10.024](https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2005.10.024)] [PMID: [16376585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376585/)]
 32. Mohamadian M, Bahrami A, Moradi Binabaj M, Asgharzadeh F, Ferns GA. Molecular Targets of Curcumin in Ovarian Cancer. *Nutr Cancer*. 2022;74(8):2713-2730. [DOI: [10.1080/01635581.2022.2049321](https://doi.org/10.1080/01635581.2022.2049321)] [PMID: [35266849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35266849/)]