

## خواص، روش‌های سنتز و کاربردهای کورکومین به‌عنوان منبع طبیعی سلامت

سعیده ابراهیمی اصل<sup>۱</sup>، رضا جوانمردی<sup>۲</sup>، عاطفه بدر<sup>۳\*</sup><sup>۱</sup> استادیار گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران<sup>۳</sup> دانشجوی دکتری، دانشکده مهندسی مواد، دانشگاه صنعتی سهند، ایران

## Properties, synthesis methods and applications of curcumin as a natural source of health

Saeideh Ebrahimi asl<sup>1</sup>, Reza Javanmardi<sup>2</sup>, Atefeh Badr<sup>3\*</sup><sup>1</sup> Assistant Professor, Faculty of Basic Sciences, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran<sup>2</sup> Masters student, Faculty of Basic Sciences, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran<sup>3</sup> Faculty of Materials Engineering, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran

## Abstract

Curcumin, as the most important and active component of turmeric, is one of the herbal medicines that can be studied and researched again due to its significant and widespread effect in the treatment of various that humans facing diseases, such as Alzheimer's, cancer, depression, arthritis, etc. Therefore, researchers have tried to increase the biological and pharmacological activity of curcumin by surface modification and overcome its disadvantages with efficient delivery systems, especially nanoencapsulation. Research efforts have shown the satisfactory potential of curcumin nano-dye and nano-drug formulations that enhance all the biological and medicinal benefits of curcumin. Nanomedicine is a branch that deals with the applications of nanotechnology in treatment. For the synthesis of nano curcumin, a series of techniques have been developed and each technique has unique advantages and characteristics. Photochemical degradation of curcumin is one of the obstacles to effective drug delivery, which according to various modifications of the curcumin molecule, for example, the preparation of metal complexes, more biologically active derivatives of this compound can be obtained. metal oxides are relatively less harmful to biological systems and are used as drug carriers for curcumin, which includes  $TiO_2$ ,  $CuO$ ,  $ZnO$ ,  $Fe_3O_4$ , and  $CeO_2$ .

**Keywords:** nano curcumin, turmeric, Alzheimer's, nanocapsule, biological, drug carrier

Received: 12/01/2023

Accepted: 23/02/2023

## چکیده

کورکومین به عنوان مهم‌ترین و فعال‌ترین جزء زردچوبه از داروهای گیاهی است که به جهت تأثیر چشمگیر و گسترده در درمان انواع بیماری‌هایی که بشر با آن‌ها روبه روست مانند آلزایمر، سرطان، افسردگی، آرتریت و غیره می‌تواند مورد مطالعه و تحقیق مجدد قرار گیرد. از این رو، محققان تلاش کرده‌اند تا با اصلاح سطح، فعالیت بیولوژیکی و دارویی کورکومین را افزایش داده و با سیستم‌های تحویل کارآمد، به‌ویژه نانو کپسوله‌سازی، بر معایب آن غلبه کنند. تلاش‌های تحقیقاتی تاکنون پتانسیل رضایت‌بخشی از فرمول‌های نانو رنگ و نانو داروی کورکومین را نشان داده است که تمام مزایای بیولوژیکی و دارویی کورکومین را افزایش می‌دهد. نانو پزشکی شاخه‌ای است که به کاربردهای نانو تکنولوژی در درمان می‌پردازد. برای سنتز نانو کورکومین، مجموعه‌ای از تکنیک‌ها توسعه یافته است و هر تکنیک دارای مزایا و ویژگی‌های منحصر به فردی است. روش تخریب فتوشیمیایی کورکومین یکی از موانع برای هدف دارورسانی مؤثر است که با توجه به تغییرات مختلف مولکول کورکومین، از جمله، تهیه کمپلکس‌های فلزی، مشتقات فعال بیولوژیکی بیشتری از این ترکیب را می‌توان به دست آورد. اکسیدهای فلزی آسیب نسبتاً کمتری برای سیستم‌های بیولوژیکی دارند و به‌عنوان حامل دارویی برای کورکومین استفاده می‌شوند که شامل  $Fe_3O_4$ ,  $ZnO$ ,  $CuO$ ,  $TiO_2$  و  $CeO_2$  است.

**واژه‌های کلیدی:** نانو کورکومین، زردچوبه، آلزایمر، نانو کپسوله،

بیولوژیکی، حامل دارویی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۴

\* نویسنده مسئول: عاطفه بدر

نشانی: تبریز، گروه مهندسی مواد، دانشگاه صنعتی سهند

پست الکترونیکی: a\_badr99@sut.ac.ir

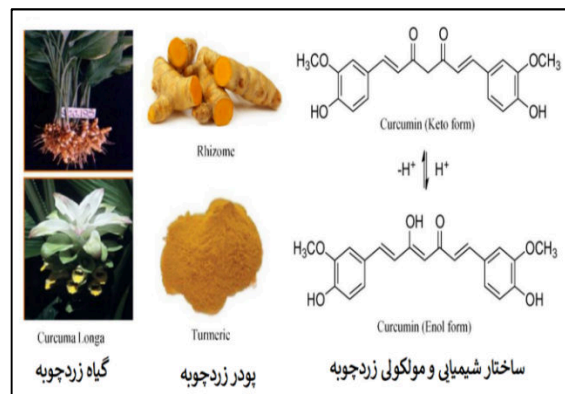
## ۱. مقدمه

هدف از این مقاله بررسی و مرور ساختار کورکومین، معرفی روش‌های استخراج و تهیه نانو فرمولاسیون کورکومین است همچنین خاصیت‌های درمانی این ماده و نقش آن به عنوان یک عامل درمانی مؤثر در تسریع بهبودی زخم‌های پوستی و خون‌ریزی‌های ناشی از عوامل مختلف، به عنوان بستری برای سنتز مشتقات ارزشمند مانند تتراهیدروکورکومین مورد بررسی قرار گرفته است [۵].

## ۲. معرفی کورکومین و نانو کورکومین

نانوتکنولوژی رشته‌ای کاربردی از علم مدرن است که هدف آن توسعه مواد در مقیاس ۱-۱۰۰ نانومتر و حداقل در یک بعد، برای تولید ساختارها، مواد و وسایل جدید است این فناوری نوید پیشرفت علمی در بسیاری از بخش‌ها مانند دارو (سیستم‌های دارورسانی هدفمند (TDD)<sup>۳</sup> در شیمی درمانی سرطان، غلبه بر مقاومت میکروبی نسبت به آنتی بیوتیک‌ها و...)، محصولات مصرفی، انرژی، مواد و ... را می‌دهد [۵]. در این میان، مطالعات به سمت داروها و فرمولاسیون‌های مشتق شده از منابع طبیعی، مانند گیاهان و مواد معدنی، سوق پیدا کرده است. در واقع، نیمی از داروهای ضدسرطان تأیید شده منشأ گیاهی دارند که در حال حاضر استفاده و تاثیر آنها در سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های بیمار تحت مطالعه و بررسی شدید است. این امر با توسعه فرمول‌های نانو دوز در حامل‌هایی مانند نانوذرات پلیمری (نانوکره‌ها و نانو کپسول‌ها)، لیپوزوم‌ها<sup>۴</sup>، پرلیپوزوم‌ها<sup>۵</sup>، نانوذرات لیپیدی<sup>۶</sup> جامد، نانوامولسیون‌ها، نانوذرات معدنی و نانومواد بیولوژیکی مانند DNA، به دست آمده است [۶]. اخیراً کپسوله کردن مواد فعال جدا شده از محصولات گیاهی، مانند کورکومین از زردچوبه، در چنین نانوحامل‌هایی برای TDD، گزارش شده است. محصولات تخریب شده نانوحامل‌ها مانند لیپوزوم‌ها به یک نگرانی تبدیل شده‌اند. اگر نانوذرات را بتوان مستقیماً از مولکول‌های دارو بدون نیاز به استفاده از نانوحامل‌های جداگانه ساخت، می‌توان از چنین

یکی از عادت‌های بشر از دیرباز این بوده که هر موقع روشی جدید برای حل یک مشکل پیدا کرده در بیشتر مواقع روش‌های قدیمی را به فراموشی سپرده یا اهمیت کمتری به توسعه آن داده است [۱]. یکی از این زمینه‌ها داروسازی و درمان بیماری‌هاست که بعد از ظهور علم نو و ابزارهای پیشرفته و توسعه تکنولوژی در برهه‌ای از زمان توجه به داروهای گیاهی و طب سنتی کم رنگ تر شده است. اما آنچه مسلم هست توجه به هر دو حوزه و توسعه و ترکیب این دو روش موجب پیشرفت بهتر و موثرتر دانش و یافته‌های بشری خواهد شد. زردچوبه یا زردچوبه یا زرده‌چال نوعی گیاه گل‌دار از راسته زنجبیل‌سانان و تیره زنجبیلیان است. پودر زردچوبه به رنگ زرد تیره و گاهی روشن است که یکی از پرکاربردترین ادویه‌ها و رنگدانه غذایی به شمار می‌رود. همچنین از زمان‌های قدیم برای درمان بیماری‌های مختلف در شبه قاره هند استفاده می‌شده است. زردچوبه به دلیل غنی بودن از ترکیبی شیمیایی با نام علمی کورکوما لونگا<sup>۱</sup> دارای خواص درمانی متعدد و بسیاری است. کورکومین با فرمول شیمیایی  $C_{21}H_{20}O_6$  یا دی فرولونیل متان<sup>۲</sup> به عنوان یک افزودنی غذایی توسط سازمان بهداشت جهانی، پارلمان اروپا، سازمان غذا و داروی ایالات متحده تأیید شده است. شکل ۱ ساختار شیمیایی و گیاه زرد چوبه را نشان می‌دهد [۲،۳].



شکل ۱- ساختار شیمیایی و تصاویر پودر و گیاه کورکومین [۴]

<sup>5</sup> Proliposomes

<sup>6</sup> Lipid

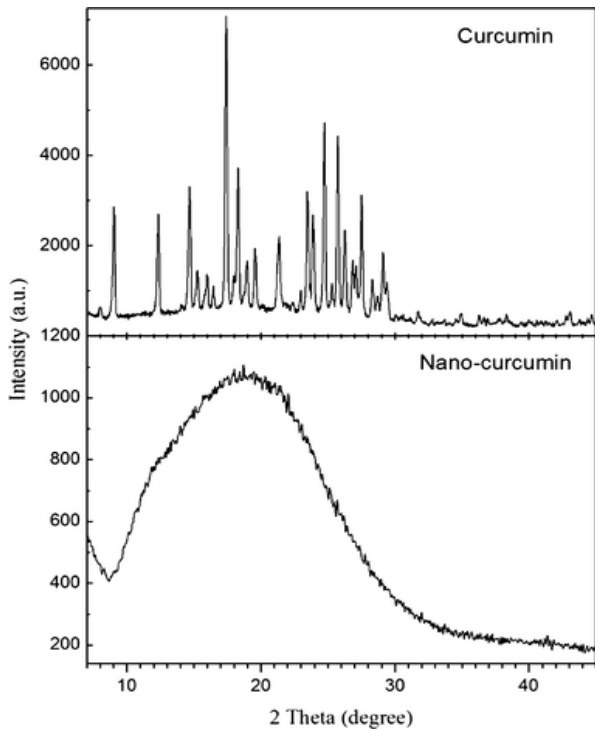
<sup>1</sup> Curcuma longa

<sup>2</sup> Diferuloylmethane

<sup>3</sup> Targeted drug delivery

<sup>4</sup> Liposomes

از جهت ساختار بلوری طبق شکل ۲ کورکومین سنتز شده‌ی خالص (میکرو)، بلوری است، درحالی‌که نانو کورکومین سنتز شده آمورف است. با این حال، پیک‌های بلوری تقریباً در الگوی XRD-NPs ناپدید شدند، که نشان‌دهنده اختلال در شکل بلوری کورکومین پس از کپسوله‌سازی به شکل نانو است (کارت JCPDS 9-816 و CCDC 82-8842) [۵].



شکل ۲- الگوی XRD مربوط به کورکومین و نانو کورکومین [۵].

#### ۴. روش‌های سنتز کورکومین

کورکومین یک مولکول آب‌گریز است که عمدتاً در آب نامحلول (فقط ۳۰ نانو مولار می‌تواند حل شود) و در حلال‌های هیدروکربنی ضعیف حل می‌شود. با این حال، کورکومین در حلال‌های قطبی به راحتی حل می‌شود. طی تحقیقات چندین حلال آلی قطبی و غیرقطبی در استخراج کورکومین از جمله هگزان، اتیل استات، استون، متانول و غیره استفاده شده است. با استفاده روز افزون از کورکومین در مکمل‌های غذایی، محققان در تلاشند تا بتوانند روش‌های استخراج با استفاده از حلال‌های درجه غذایی مانند تری گلیسرول با عملکرد مناسب را توسعه دهند [۸].

نگرانی‌هایی اجتناب‌ناپذیر [۵]. نانو کورکومین، شکل اصلاح‌شده کورکومین است که در آن ذرات کورکومین به شکل ذرات نانو برای حلالیت بهتر، انتقال و جذب بهتر در بدن تبدیل شده‌اند. کپسول نانو کورکومین لونگا دارای خواص تقویت‌کننده و کاهش‌دهنده<sup>۱</sup> سلولی است [۷].

#### ۳. مقایسه کورکومین و نانو کورکومین

مواد مصنوعی یا طبیعی که بتوانند جلوی آسیب به سلول را بگیرند یا به نوعی آسیب به سلول را به تعویق بیندازند به عنوان آنتی‌اکسیدان شناخته می‌شوند. نانو کورکومین را می‌توان به عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی با یک عامل فعال زیستی قوی طبقه‌بندی کرد [۸]. در واقع نانوکورکومین نامزدی امیدوارکننده برای کاربردهای درمانی دارویی و یک ادویه مهم در آسیا است [۹]. کورکومین علیرغم اثرات مفید متعددی که دارد، یک سری محدودیت‌هایی دارد مانند حلالیت کم در آب (آب‌گریز)، ساختار شیمیایی ناپایدار، متابولیسم شدن سریع اما جذب ضعیف آن در بدن و همچنین استفاده یا فراهمی زیستی<sup>۲</sup> آن، که همه این موارد بسته به گونه و جنس کورکومین متفاوت هستند. این موانع مربوط به کورکومین را می‌توان با سنتز نانوذرات کورکومین، لیپوزوم‌ها، میسل‌ها و کمپلکس‌های فسفولیپیدی از بین برد که این امر با گردش طولانی‌تر نانوماده در بدن، نفوذپذیری و افزایش مقاومت در برابر فرآیندهای متابولیکی میسر می‌شود. طبق مطالعات ثابت شده است که مواد شیمیایی اصلاح‌شده توسط نانو تکنولوژی برای دارورسانی و هدف قرار دادن بافت مورد نظر بسیار موثر هستند [۸]. با این حال، عملکرد و کیفیت کورکومین به دست آمده به روش‌های تهیه زردچوبه و استخراج کورکومین بستگی دارد [۵]. نانو کورکومین پس از مصرف خوراکی در مقایسه با پودر ساده کورکومین، فراهمی زیستی قابل توجهی بالاتری دارد. پس از مصرف خوراکی، نانو میسل<sup>۳</sup> کورکومین در کمتر از ۱۵ دقیقه در معده باز می‌شود و به روده کوچک منتقل می‌شود [۱۰].

<sup>3</sup> Nanomicelle

<sup>1</sup> Reinforcement and mitigating properties

<sup>2</sup> Bioavailability

استون در سطح توان (PL)<sup>۱۱</sup>، ۲۰ درصد بهینه شد. در مطالعه دیگری استخراج کورکومین با استفاده از اسید فرمیک و استخراج به کمک مایکروویو از زردچوبه مطالعه شد. محققان خلوص ۴/۸۲ و ۱/۴۵ درصدی کورکومین را با استفاده از اسید فرمیک و استخراج به کمک مایکروویو همراه با حلال آلی به ترتیب گزارش کردند. اگرچه استخراج با اسید فرمیک سریع بود، اما بازده خلوص آن کمتر از کورکومین استخراج شده به کمک مایکروویو است. این اتفاق احتمالاً به دلیل تخریب کورکومین در اسید فرمیک بود. بنابراین، استون به عنوان یک حلال ترجیحی برای استخراج به جای اسید فرمیک پیشنهاد شده است [۱۲، ۱۳]. استخراج با کمک اولتراسونیک نیز می‌تواند در انرژی و زمان صرفه‌جویی کند، دمای استخراج و مقدار حلال را کاهش دهد، انتقال انرژی را تسریع و بهره‌وری را افزایش دهد [۸]. در شکل ۳، نمایش شماتیک روش‌های استخراج به خوبی آورده شده است که به دو گروه سنتی و مدرن تقسیم شده است. استخراج معمولی سوکسله یک دستگاه سنتی است که معمولاً برای استخراج لیپیدها و موادی که در آب محلول نیستند استفاده می‌شود. سوکسله حتی می‌تواند این مواد را ذخیره و خواص آنها را حفظ کند. معایب فرآیند استخراج سوکسله بسیار زیاد است، از جمله: زمان‌بر بودن، بسیار پر زحمت بودن و استفاده از مقدار زیاد حلال‌های آلی [۸].

بدون حلال‌های آلی، دی‌اکسید کربن فوق بحرانی در چندین کشور برای استخراج کورکومین، اولئورزین<sup>۱۲</sup> و کورکومینوئیدها از کورکوما لونگا و کورکوما آماندا<sup>۱۳</sup> استفاده شده است. دی‌اکسید کربن بی اثر، به راحتی در دسترس، غیر سمی، غیر قابل اشتعال، قابل بازیافت و تحت دمای ۳۷ درجه سانتیگراد با فشار ۷۲/۸ بار پایدار است که کورکومین را قادر می‌سازد ترکیبات حساس به حرارت را استخراج کند و همچنین کیفیت خود را حفظ کند [۸]. در استخراج به

روش‌های مختلفی برای فراوری زردچوبه استفاده می‌شود، گرچه عمدتاً از چهار مرحله اساسی تشکیل می‌شود: شستشو، پخت، خشک کردن و صیقل دادن<sup>۱</sup> [۵].

انواع تکنیک‌ها/روش‌های موجود برای استخراج کورکومین مانند سوکسله<sup>۲</sup>، استخراج به کمک مایکروویو MAE<sup>۳</sup>، استخراج دی‌اکسید کربن فوق بحرانی، استخراج به کمک فراصوت USE<sup>۴</sup>، استخراج به کمک آنزیم EAE<sup>۵</sup>، روش‌های زون پالایش<sup>۶</sup> و غوطه وری<sup>۷</sup> امتحان شده است و از این میان، استخراج سوکسله، اولتراسونیک و مایکروویو متداول‌ترین روش‌هایی هستند که استفاده می‌شوند [۱۱]. استخراج به کمک مایکروویو مبتنی بر هدف قرار دادن حرارت میکروسکوپی رطوبت در یک ماده گیاهی است. هنگامی که سلول گیاهی به دلیل اثر مایکروویو گرم می‌شود، رطوبت داخل آن تبخیر می‌شود و فشار فوق العاده‌ای بر دیواره سلولی ایجاد می‌کند و باعث تورم سلول گیاهی<sup>۸</sup> می‌شود [۸]. فشار موجب کشش دیواره سلولی از داخل و در نهایت منجر به پاره شدن آن می‌گردد، که خروج مواد فعال از سلول‌های پاره‌شده و وارد شدن به حلال اطراف را تسهیل می‌کند، در نتیجه عملکرد فیتو<sup>۹</sup> ترکیبات را بهبود می‌بخشد. اگر گیاه با حلال‌های راندمان گرمایشی بالاتر آغشته و تحت مایکروویو قرار گیرد این پدیده حتی می‌تواند تشدید شود. کورکومین ماده‌ای حساس به حرارت است که پس از قرار گرفتن طولانی مدت در معرض تشعشعات مایکروویو تجزیه می‌شود [۸].

محققان استخراج انتخابی و سریع کورکومینوئیدها<sup>۱۱</sup> از زردچوبه در حلال‌های آلی را با استفاده از روش استخراج به کمک مایکروویو بررسی کردند و استخراج ۶۰٪ کورکومینوئیدها با خلوص ۷۵٪ در مدت ۱ دقیقه را گزارش کردند که به حلال انتخابی و زمان قرار گرفتن در معرض امواج مایکروویو وابسته بود. این استخراج با استفاده از

<sup>8</sup> Swelling of the plant cell

<sup>9</sup> Phyto-constituents

<sup>10</sup> Curcuminoids

<sup>11</sup> Power level

<sup>12</sup> Oleoresin

<sup>13</sup> Curcuma amada

<sup>1</sup> Polishing

<sup>2</sup> Soxhlet

<sup>3</sup> Microwave-assisted extraction

<sup>4</sup> Ultra-sonic assisted extraction

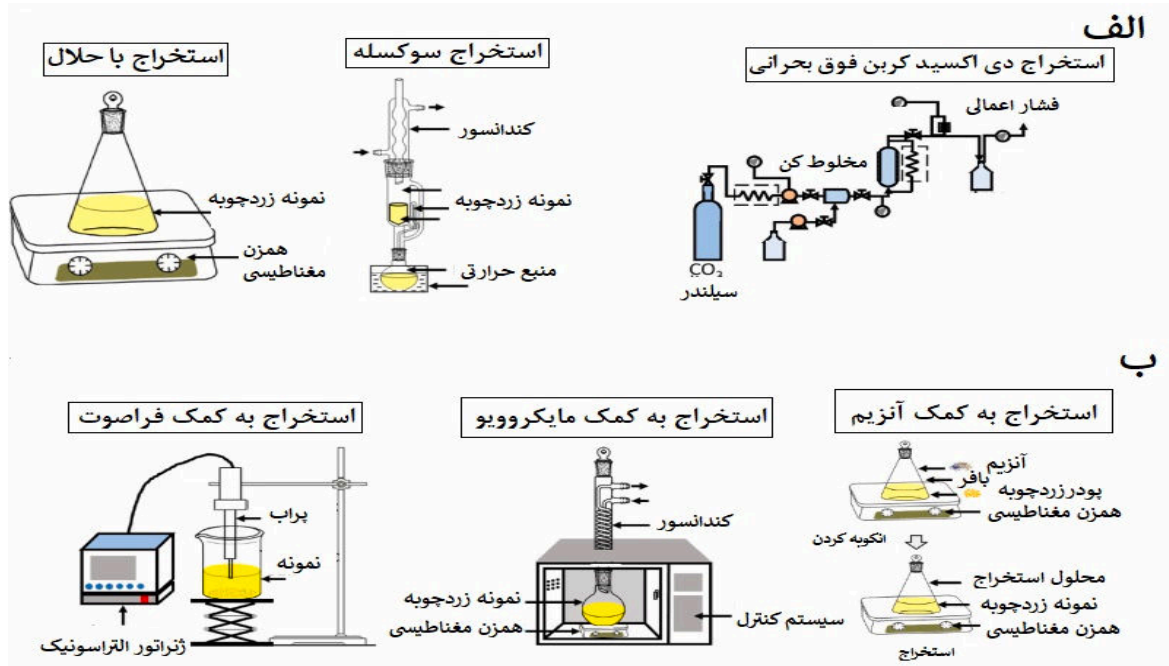
<sup>5</sup> Enzyme-assisted extraction

<sup>6</sup> Zonerefining

<sup>7</sup> Dipping methods

توجهی در عملکرد کورکومین مشاهده شده است [۸].

کمک آنزیم، که در آن آماده‌سازی زردچوبه با آنزیم‌هایی مانند آمیلاز<sup>۱</sup> و گلوکومیلاز<sup>۲</sup> انجام می‌شود، افزایش قابل



شکل ۳- نمودار شماتیک الف) سیستم‌های استخراج معمولی و مرسوم کورکومین و ب) روش‌های جدید استخراج کورکومین [۱۴].

## ۵. ویژگی‌های سطحی کورکومین

کورکومین به دو شکل وجود دارد: فرم کتو و انول<sup>۵</sup>. نتایج NMR تأیید می‌کند که تنها شکل انول را می‌توان در محلول کورکومین تعیین کرد. حضور انول منجر به تشکیل یک ساختار بین‌مولکولی مرتبط با پیوندهای هیدروژنی هم به‌صورت محلول و هم به‌صورت بلوری می‌شود. کورکومین در دمای اتاق با pH خنثی در آب نامحلول است. در یک محیط قلیایی، فنل‌ها تبدیل به فنولاتی می‌شوند که در آب محلول هستند. با این حال، در هر دو pH قلیایی و خنثی، کورکومین به سرعت تجزیه می‌شود. این مولکول در محیط اسیدی پایدارتر است، اما با کاهش pH محلول، حلالیت کورکومین کاهش می‌یابد [۱۵].

کورکومین تابش نور مرئی را با طول‌موج‌های ۴۰۸ تا ۵۰۰ نانومتر جذب می‌کند. در محیط خنثی، نیمه زمان توزیع کورکومین حدود ۲۰ دقیقه است، درحالی‌که پس از افزایش

رنگ، عطر و سایر خواص شیمیایی زردچوبه فراوری‌شده مستقیماً به نوع فرایند فراوری بستگی دارد. سازمان‌هایی مانند انجمن تجارت ادویه آمریکا<sup>۳</sup> (ASTA)، سازمان غذا و دارو<sup>۴</sup> (FDA) و شاخص امنیت معیشت پایدار<sup>۵</sup> (SLSI) در مورد حداکثر و حداقل سطوح ترکیبات خاص در پودر زردچوبه، مشخصاتی ارائه کرده‌اند. پودر زردچوبه حاوی حدود ۷۰-۶۰٪ کربوهیدرات، ۱۳-۶٪ آب، ۸-۶٪ پروتئین، ۱۰-۵٪ چربی، ۷-۳٪ مواد معدنی رژیمی، ۷-۳٪ روغن فرار، ۷-۲٪ فیبر غذایی و ۹-۱٪ کورکومینوئیدها است. حدود ۲۳۵ ترکیب در زردچوبه شناسایی شده است [۵].

کورکومین تجاری موجود که برای تحقیقات و آزمایش‌های بالینی استفاده می‌شود (مخلوط کورکومین) حاوی حدود ۷۷٪ کورکومین خالص (Cur)، ۱۷٪ دمتوکسی کورکومین (DMC)<sup>۶</sup> و ۳٪ بیسدمتوکسی کورکومین (BDMC)<sup>۷</sup> است [۷].

<sup>۵</sup> Sustainable Livelihood Security Index

<sup>۶</sup> Demethoxycurcumin

<sup>۷</sup> Bisdemethoxycurcumin

<sup>۸</sup> keto- and enol

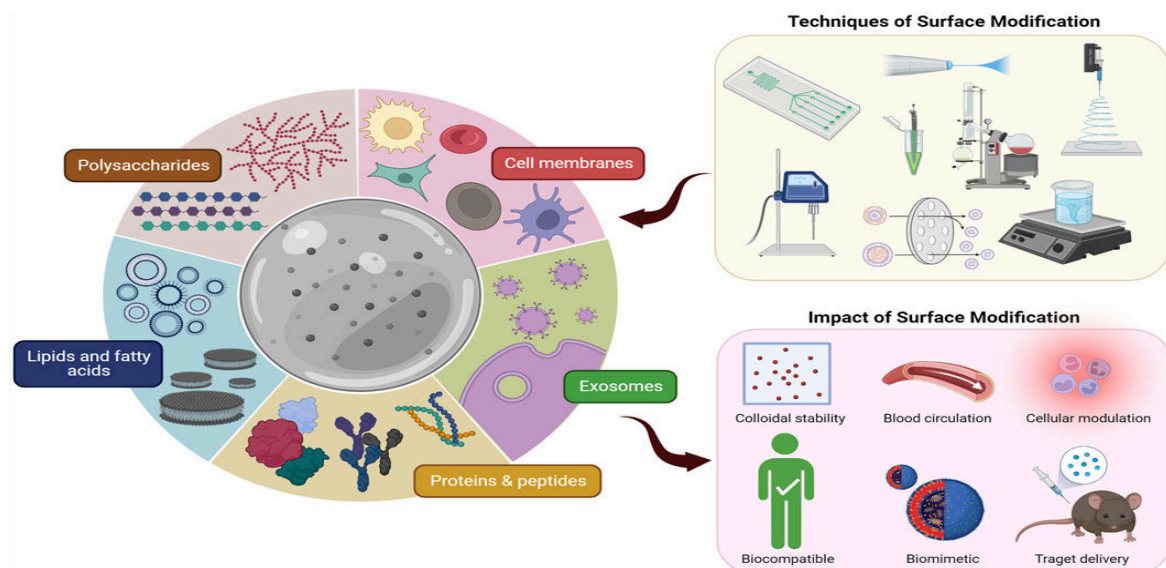
<sup>۱</sup> Amylase

<sup>۲</sup> Glucoamylase

<sup>۳</sup> American Spice Trade Association

<sup>۴</sup> Food and Drug Administration

اصلاح اسیدی و... رایج ترین روش های گزارش شده در اصلاح سطح مواد زیستی در مقیاس میکرون و نانو با استفاده از مواد طبیعی هستند. معمولاً غشاهای سلولی، آگزوزومها و وزیکولهای لیپیدی به دلیل شباهت های ساختاری، مجموعه ای از تکنیک های مشابه با هم اکستروژن، فراصوت و الکتروپوراسیون<sup>۷</sup> را به اشتراک می گذارند. ماکرومولکولهایی مانند پروتئینها و پلی ساکاریدها نیز می توانند به طور مستقیم (بدون تهیه وزیکول) در پوششها استفاده شوند. تکنیک های پوشش مشترک آنها شامل جذب سطحی و ترکیب شیمیایی است. شکل ۴ شماتیک فرایندهای اصلاح سطح و کاربرد پزشکی بیو مواد را نشان می دهد [۱۷].



شکل ۴- تکنیک های مختلف اصلاح سطح مواد زیستی در مقیاس میکرونی و نانویی با استفاده از غشاهای بیولوژیکی و مولکول های زیستی و تأثیر آنها بر بدن موجودات زنده [۱۷]

شوند [۱۸]. میسل ها قادرند این داروها و کاندیدهای آنگریز را در غلظت های بالا حل کنند، با کاهش مقدار داروی تجویز شده عوارض جانبی را کم کنند، مشخصات رهایش دارو و فرکانس دوز را تغییر دهند و متعاقباً منجر به بهبود نتیجه درمان و کاهش هزینه درمان می شوند. استفاده از نانوحامل ها مشخصات توزیع داروی تجویز شده را تغییر می دهند و از داروها در برابر تخریب سریع در بدن محافظت می کنند.

دما به ۳۷ درجه سانتیگراد، زمان کمتر از ۱۰ دقیقه است. تخریب فتوشیمیایی هم برای فرم بلوری و هم برای محلول کورکومین رخ می دهد [۱۶]. تخریب سریع کورکومین باعث ظهور متغیرهای جدیدی می شود که مشکلاتی را در طول مطالعات داخل بدن (درون تنی)<sup>۱</sup> و خارج بدن (آزمایشگاهی، کشت سلولی و...) ایجاد می کند. برای به حداقل رساندن این مشکلات باید پایداری آن در شرایط آزمایش های انجام شده و تغییرات احتمالی در ساختار ترکیب پس از آزمایش نشان داده شود [۱۵].

با بررسی کلیه مواد و حتی گیاهان با کاربرد بیولوژیکی اهمیت اصلاح سطح آنها مشاهده می شود. فرایندهای خفیف و غیر دناتور<sup>۲</sup>، مانند کوآکستروژن<sup>۳</sup>، فراصوت<sup>۵</sup> و جذب<sup>۶</sup>

CUR یک پلی فنول است که به کینازهای فعال مختلف متصل شده و آن را مهار می کند و موجب تعدیل فعال شدن تعدادی از فاکتورهای رونویسی می شود. نانوحامل ها، مانند میسل های پلیمری، به دلایل زیادی برای تحویل داروهای کم محلول به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته اند. تخمین زده می شود که حدود ۴۰ درصد از داروها به عنوان داروهای بالقوه به دلیل حلالیت ضعیف آنها در آب ناپدید شده می

<sup>5</sup> Sonication

<sup>6</sup> Adsorption

<sup>7</sup> electroporation

<sup>1</sup> in vivo

<sup>2</sup> in vitro

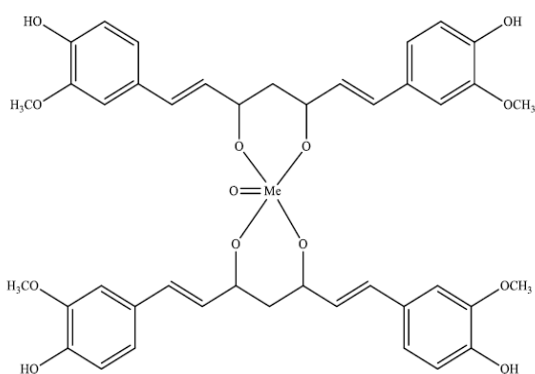
<sup>3</sup> Mild and non-denaturing processes

<sup>4</sup> Coextrusion

سرطانی کلیه ریه، سینه، مغز و کبد ثابت شده است. گروه‌های هیدروکسیل در حلقه آروماتیک مسئول فعالیت ضد توموری کورکومین هستند. این کاربرد پس از جایگزینی گروه‌های هیدروکسیل با هالوژن ساخته شد که منجر به ازبین‌رفتن خواص ضد توموری شد [۱۵].

### ۳.۵. تهیه کمپلکس با یون‌های فلزی و اکسیدی

استفاده از کورکومین خام برای درمان بالینی به دلیل فراهمی زیستی کم و بی‌ثباتی هیدرولیتیکی آن دشوار است، کورکومین به دلیل خاصیت آب‌گریز آن، جذب ضعیفی در دستگاه گوارش دارد. مطالعات انجام‌شده در سال‌های اخیر نشان داده‌اند که کمپلکس‌های کورکومین با فلزاتی مانند:  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  (طبق شکل ۵) پایداری بالاتری نسبت به کورکومین خالص در سلول‌های پستانداران دارد [۱۵].



شکل ۵- کمپلکس کورکومین با فلز: روی، مس، منیزیم، وانادیوم [۱۵].

طبق پژوهش‌ها به خوبی دیده شده است که فلزات واسطه با ترکیبات آلی ترکیب می‌شوند تا فعالیت محافظت شیمیایی را افزایش دهند. برخی از فلزات واکنش‌های فتون را تحت تأثیر تجزیه پراکسیدهای هیدروژن و لیپیدها کاتالیز می‌کنند که رادیکال‌های هیدروکسیل ایجاد شده به DNA یا پروتئین‌ها آسیب می‌رسانند. این مطلب نه تنها به فلزات با سمیت بالا، مانند کادمیوم یا آلومینیوم، بلکه به فلزاتی که برای عملکرد بدن انسان ضروری هستند (آهن، مس) نیز اشاره دارد [۱۵]. لیگاند کورکومین حاصل با فلز، رادیکال‌های آزاد را غیرفعال می‌کند و اثر سمی فلز و ایجاد سرطان را مهار می‌کند [۱۵].

علاوه بر این، اصلاح بیشتر سطح نانوذرات با اتصال بخش‌های هدف، حساس کردن آن به محرک‌ها یا افزایش زمان گردش می‌تواند پتانسیل درمانی این نانوحامل‌ها را به طور قابل توجهی افزایش دهد [۱۸].

پایداری کورکومین را می‌توان با قراردادن این ترکیب در کپسول‌های ساخته شده از چربی یا نانوذرات افزایش داد. مشتقات کورکومین با اصلاح ساختار آن به دست می‌آیند که می‌توان آنها را به سه نوع طبقه‌بندی کرد. اولین مورد شامل اصلاح در پیوند آلکیل<sup>۱</sup> واقع بین حلقه‌های آروماتیک است. نوع دیگر اصلاح، وارد کردن جانبین‌ها به حلقه آروماتیک و آخرین نوع تغییر در ساختار کورکومین، تشکیل کمپلکس‌های آن با یون‌های فلزی و اکسید فلزی است. هدف به دست آوردن بهبود خواص مشتقات کورکومین، افزایش پایداری یا بهبود خواص فیزیوشیمیایی آن است [۱۵].

### ۵.۱. تغییرات کورکومین در پیوند آلکیل

کاهش پیوندهای دوگانه در زنجیره ۳،۵-دیوکسا-۱،۶-هپتادین<sup>۲</sup> که حلقه‌های آروماتیک را به هم پیوند می‌دهد منجر به ایجاد تتراهیدروکورکومین<sup>۳</sup> با خواص آنتی‌اکسیدانی برتر نسبت به کورکومین می‌شود. استرس اکسیداتیو باعث ایجاد دیابت نوع ۲ و عوارض آن می‌شود؛ بنابراین، مطالعاتی انجام شد که در آن از خواص آنتی‌اکسیدانی تتراهیدروکورکومین استفاده شد. مشخص شد که پس از ۴۵ روز درمان با این ترکیب، غلظت گلوکز خون موش‌های مورد آزمایش به طور قابل توجهی کاهش یافت [۱۵].

### ۵.۲. تغییرات کورکومین در حلقه‌های آروماتیک

واکنش‌پذیری نسبتاً بالا توسط گروه‌های هیدروکسیل در حلقه‌های آروماتیک کورکومین مشخص می‌شود که فرصت‌های زیادی برای اصلاح در این بخش‌های مولکولی ایجاد می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که تبدیل گروه هیدروکسیل به متوکسی باعث افزایش فعالیت سیتوتوکسیک این ترکیب می‌شود که در مطالعات با استفاده از سلول‌های

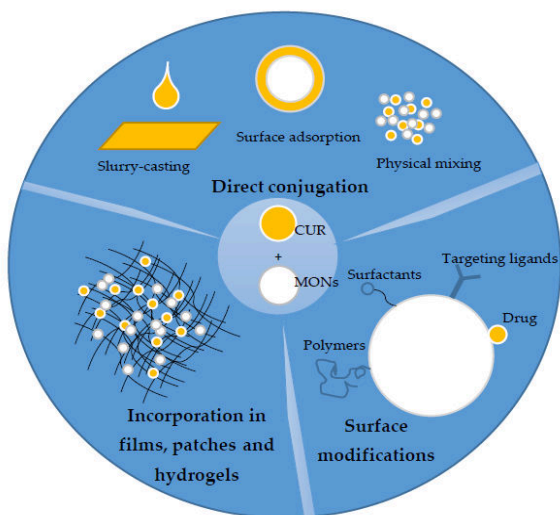
<sup>3</sup> Tetrahydrocurcumin

<sup>1</sup> Alkyl link

<sup>2</sup> 3,5-dioxa-1,6-heptadiene



استفاده می‌شود. ریخته‌گری کورکومین روی آرایه نانولوله  $TiO_2$  به ایمپلنت ویژگی‌های آب‌گریز داده است که آن را قادر می‌سازد چسبندگی اولیه باکتری را محدود کند [۲۰]. عملکرد نانوذرات اکسید فلزی قبل از بارگذاری کورکومین توسط چندین محقق گزارش شده است. سورفکتانت‌ها، لیگاندها و آنتی‌بادی‌های هدف، پلیمرهای مبتنی بر سلولز، کیتوزان و مشتقات آن، دکسترین و مشتقات از جمله مواد گزارش شده برای تغییرات سطح اکسیدهای فلزی هستند. عامل‌دار کردن سطوح نانوذرات اکسید فلز معمولاً برای جلوگیری از تجمع و اپسونیزاسیون<sup>۵</sup>، زمان گردش طولانی مدت در مایعات بدن، افزایش ویژگی هدف و طول عمر طولانی  $ROS$ <sup>۶</sup> در مورد اکسیدهای فلزی فوتوکاتالیستی مانند  $TiO_2$  و  $ZnO$  انجام می‌شود [۲۰].



شکل ۶- نمایش شماتیک رویکردهای مختلف در نانو فرمولاسیون‌های کورکومین - اکسید فلز [۲۰]

در دیگر روش‌های موجود که از نانومواد به عنوان حامل کورکومین استفاده می‌شود و نیاز به اصلاح سطح نانوماده وجود دارد SLN<sup>۷</sup> اصلاح شده سطحی با NCC<sup>۸</sup> می‌تواند یک رویکرد امیدوارکننده برای تحویل کورکومین با انتقال روده‌ای، جذب لنفاوی، جذب سلولی و در نتیجه افزایش فراهمی زیستی خوراکی و اثر ضد توموری باشد [۲۱].

لیگاندها می‌توانند به راحتی درجه اکسیداسیون را تغییر دهند، به طوری که خواص آنتی‌اکسیدانی و اکسیداسیون در آنها ایجاد شود (مانند آهن، منگنز). فلزات همراه کورکومین با تجزیه، رادیکال سوپراکسید را به اکسیژن و پراکسید هیدروژن (به نام تقلید سوپراکسید دیسموتاز<sup>۱</sup>) کاتالیز می‌کنند [۱۹]. ترکیب کورکومین و منگنز به دلیل عدم تولید رادیکال‌های آزاد در مقایسه با اتصالات با آهن و مس کاربردهای کمتری دارند. با افزودن نمک مس دو ظرفیتی به کورکومین (مانند سولفات مس)، مجموعه‌ای تشکیل می‌شود که در تست آزمایشگاهی، تقسیم سلولی رده‌های سلولی سرطان سینه MCF-7 و MDA-MB-31 انسان و سلول‌های تومور ایرلیچ<sup>۲</sup> EAC را مهار می‌کنند. همچنین مشخص شده است که کمپلکس مس- کورکومین در لوسمی موش مؤثر است و عمر موش‌ها را افزایش می‌دهد [۱۵].

کمپلکس کورکومین با طلا و وانادیوم دارای خواص ضد روماتیسمی است، درحالی که خود کمپلکس وانادیوم کورکومین به کاهش سطح قند خون کمک کرده است. کمپلکس‌های کورکومین با بور به عنوان مهارکننده پروتئازهای HIV عمل می‌کنند [۷۵].

چندین رویکرد برای بارگیری کورکومین روی اکسید فلزی و تحویل مؤثر آنها دنبال شده است (شکل ۶). ترکیب مستقیم کورکومین با اکسیدهای فلزی از طریق جذب روی سطوح اکسیدهای فلزی، اختلاط ساده کورکومین با نانوذرات اکسید فلزی و ریخته‌گری دوغاب اکسیدهای کورکومین - فلز گزارش شده است. شترین و همکاران جذب مؤثر کورکومین را بر روی سطح نانوذرات  $TiO_2$  گزارش کردند و توانستند نانوکامپوزیت کورکومین-  $TiO_2$  پایدار به دست آورند. کورکومین همچنین مستقیماً روی آرایه‌های نانولوله  $TiO_2$  سطح بارگذاری شده است که برای اصلاح سطح ایمپلنت  $Ti6Al4V$  از طریق آنودیزاسیون<sup>۳</sup> الکتروشیمیایی، با استفاده از روش ریخته‌گری قطره‌ای<sup>۴</sup>

<sup>5</sup> Opsonization

<sup>6</sup> Reactive oxygen species

<sup>7</sup> Solid lipid nanoparticles

<sup>8</sup> N-carboxymethyl chitosan

<sup>1</sup> Superoxide Dismutase

<sup>2</sup> Erlich

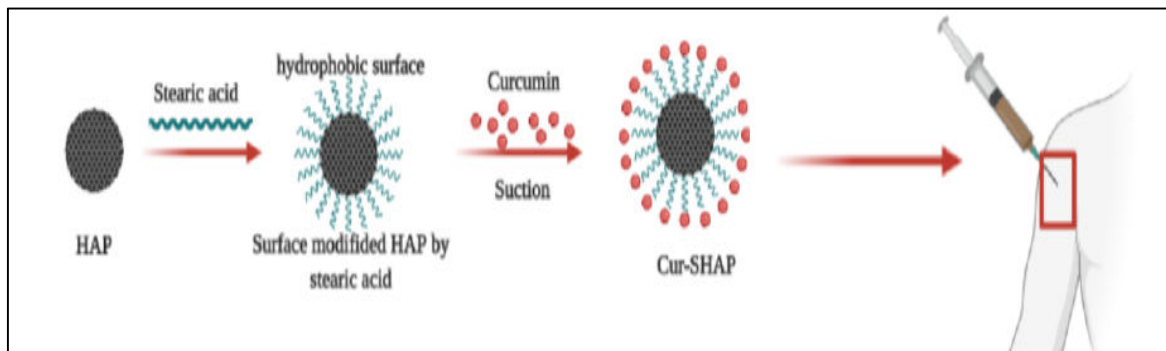
<sup>3</sup> Drop casting

<sup>4</sup> Polymer

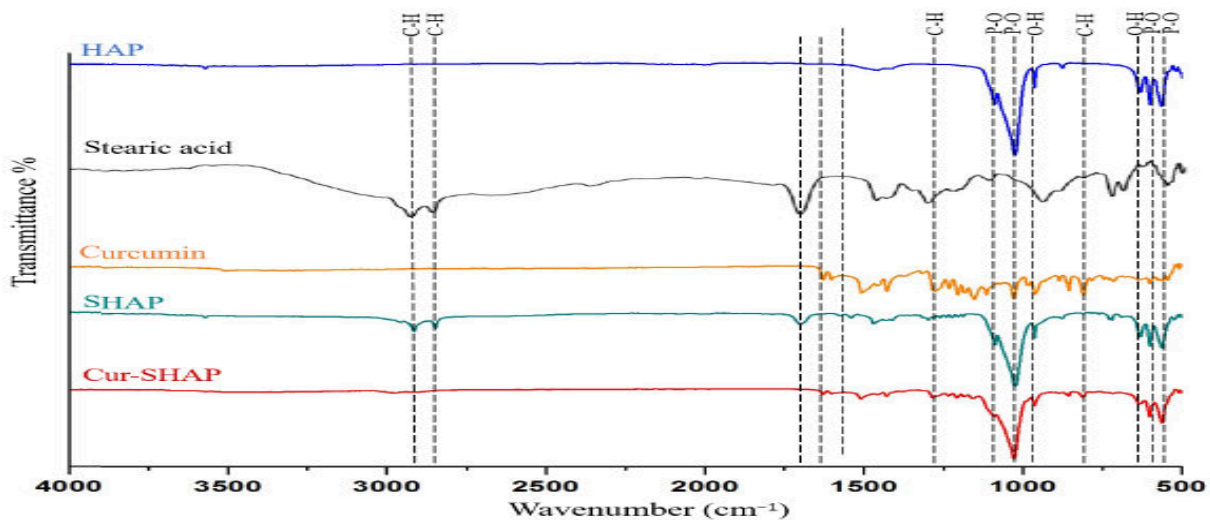


شکل ۸ طیف FTIR مربوط به اصلاح سطح HAP توسط اسید استتاریک (SHAP) را نشان می‌دهد، نوارهای جذب مشخصه به HAP و اسید استتاریک نسبت داده شد. باندهای جذب در  $567\text{ cm}^{-1}$ ،  $604$  و  $3386\text{ cm}^{-1}$  به HAP، نوارهای جذب در  $2924\text{ cm}^{-1}$  و  $2866\text{ cm}^{-1}$  به اسید استتاریک و نوارهای جذبی در  $1510\text{ cm}^{-1}$  و  $1276\text{ cm}^{-1}$  به کورکومین نسبت داده شده است. Cur-SHAP تمام نوارهای جذب مشخصه HAP، اسید استتاریک و کورکومین را نشان داد که اصلاح سطح را تأیید می‌کند [۲۲].

در مطالعه‌ای دیگر هیدروکسی آپاتیت در معرض تغییرات سطح آب‌گریز برای بارگذاری کورکومین (Cur-SHAP) قرار گرفت (شکل ۷). متعاقباً برای تحویل به بدن بیمار از طریق تزریق عضلانی به‌منظور دستیابی به رهاسازی ثابت برای بیش از ۲ هفته، جلوگیری از پیشرفت سارکومینی یا حتی منجر به بهبودی از مراحل اولیه بیماری استفاده شد. در این بررسی، یک HAP متخلخل سنتز شد و تحت یک سری تغییرات سطح آب‌گریز با اسید استتاریک (SHAP) قرار گرفت تا بارگذاری کورکومین از طریق جذب فیزیکی فعال شود [۲۲].



شکل ۷- ذره بیواکتیو Cur-SHAP و تحویل درون تنی آن از طریق مسیر عضلانی (IM) [۲۲].



شکل ۸- طیف FTIR مربوط به اصلاح سطح HAP توسط اسید استتاریک (SHAP)، اسید استتاریک و کورکومین [۲۲]

نانوحامل‌ها دارند که در ادامه به طور خلاصه توضیح داده شده است. مجموعه‌ای از انواع نانو کورکومین در تصویر شماتیک ۹ و خواص درمانی ایجاد می‌شود هر کدام از آنها در جدول ۱ آورده شده است.

## ۶. انواع مختلف نانو کورکومین

سیستم‌های رایج مختلفی برای تحویل کورکومین وجود دارد که مزایای خاصی نسبت به سیستم‌های معمولی و سایر

<sup>2</sup> Intramuscular

<sup>1</sup> Surface modification hydroxyapatite for curcumin loading

جدول ۱- انواع مختلف نانو کورکومین و فعالیت آنها [۲۴].

نوع مطالعه	فعالیت	سایز	نوع
مطالعه پیش‌بالینی حیوان مورد استفاده: موش	جلوگیری از سپسیس <sup>۱</sup> ناشی از LPS	۶۰ نانومتر	کورکومین جای‌گذاری شده در نانوذرات جامد - مایع (Cur-SLNs)
مطالعه آزمایشگاهی سویه‌های باکتریایی با استفاده از روش نفوذ	فعالیت ضدباکتریایی (از جمله باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک)	۴۵~ نانومتر هسته ZnO و پوسته کورکومین ۱۲ نانومتری	نانوذرات اکسید روی - کورکومین هسته - پوسته (ZnO-Cum)
مطالعه پیش‌بالینی (مطالعه انجام شده بر روی موش‌های صحرایی دیابتی)	فعالیت ضد دیابت، کاهش مقاومت به انسولین، بهبود پروفایل لیپیدی	۱۰ نانومتر	نانو میسل حاوی کورکومین
مطالعه پیش‌بالینی حیوان مورد استفاده - موش	ضد دیابت ضدالتهاب (التهاب ناشی از STZ <sup>۲</sup> از سلول‌های بتا پانکراس محافظت می‌کند)	۳۰۰ نانومتر	نانو کورکومین
مطالعه آزمایشگاهی (در رده سلولی پستانداران)	ضدسرطان، ضد میکروبی، ضد تومور	۳۴-۳۵۹ نانومتر	ترکیب نانو کورکومین با میدان مغناطیسی
مطالعه آزمایشگاهی (روی رده سلولی انسان)	ضدسرطان، ضد تومور	۲۶ نانومتر	نانوذرات طلای احیا شده با کورکومین (AuNP's-Cur)

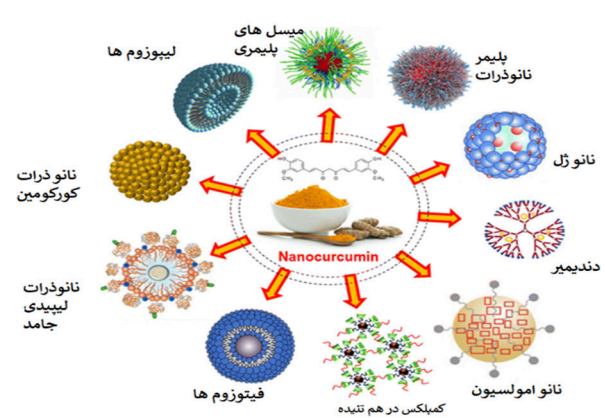
کورکومین هستند. انواع مختلفی از لیپوزوم‌ها برای تحویل تعدادی از داروهای بالینی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و از نظر بالینی در کلینیک‌ها استفاده می‌شوند [۲۳، ۲۴].

## ۲.۶. سیکلودکسترین‌ها<sup>۳</sup>

سیکلودکسترین‌ها اولیگوساکاریدهای حلقوی هستند که می‌توانند کورکومین را در یک حفره چربی دوست حل کنند و سطح بیرونی آبدوست به پراکندگی بیشتر فرمول کورکومین کمک می‌کند [۲۳، ۲۴].

## ۳.۶. پلیمرها

پلیمرها برای بهبود حلالیت و فراهمی زیستی کورکومین مورد استفاده قرار می‌گیرند. حامل‌های پلیمری به طور گسترده برای تحویل کارآمد کورکومین مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۲۳، ۲۴].



شکل ۹- انواع فرمولاسیون مبتنی بر نانو کورکومین [۲۴]

## ۱.۶. لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها از دو لایه فسفولیپیدی تشکیل می‌شوند در واقع ذرات چربی دوست در دولا یه هیدروکربنی ادغام و مولکول‌های آبدوست<sup>۳</sup> در فضای داخلی آبی آن‌ها گنجانده می‌شوند. لیپوزوم‌ها دومین ساختار پرمصرف برای حل/پوشش

<sup>۱</sup> Sepsis

<sup>۲</sup> streptozotocin

<sup>۳</sup> Hydrophile

<sup>۴</sup> Cyclodextrins

<sup>۵</sup> Oligosaccharides

۶. ۴. میسل<sup>۱</sup>

میسل‌ها یا میسل‌های پلیمری از کوپلیمرهای آمفی‌فیلک<sup>۲</sup> تشکیل شده‌اند که به‌طور خود به خود میسل‌های ۲۰ تا ۱۰۰ نانومتری را در محلول آبی در غلظت میسل بحرانی بالا تشکیل می‌دهند آنها دارای هر دو گروه عاملی آبدوست و آبگریز هستند و از این رو آمفی‌فیل نامیده می‌شوند. هسته آبگریز میسل‌ها می‌تواند به‌طور مؤثر کورکومین را برای حل شدن و تحویل هدفمند در خود جای دهند [۲۳،۲۴].

۶. ۵. دندریمرها<sup>۳</sup>

دندریمرها از شبکه‌های بسیار منشعب و ستاره‌ای شکل از ماکرومولکول‌ها تشکیل شده‌اند. به‌طور معمول، دندریمرها به‌طور متقارن در اطراف هسته در ابعاد نانومتری تشکیل می‌شوند و از نظر مورفولوژی به صورت کروی سه بعدی هستند. این حامل‌ها برای مشتق‌سازی و بارگذاری کورکومین بسیار مناسب هستند. نانوساختار هسته-پوسته دندریمر به‌طور کلی به صورت لایه به لایه سنتز می‌شود که در آن بسیاری از ترکیبات فعال دارویی مستقیماً با تعامل فیزیکی پایدار یا پیوند شیمیایی مرتبط هستند [۲۳،۲۴].

## ۶. ۶. نانوذرات لیپیدی

نانوذرات لیپیدی معمولاً به شکل کروی با زمینه هسته لیپیدی هستند که می‌تواند کورکومین را حل کند. هسته لیپیدی معمولاً توسط مولکول‌های سورفکتانت تثبیت می‌شود [۲۳،۲۴].

## ۶. ۷. نانوزل‌ها

نانوزل‌ها در اصل نانوذرات هیدروژلی از شبکه‌های متورم فیزیکی/شیمیایی متقابل متشکل از زنجیره‌های پلیمری آبدوست هستند. این حامل‌ها می‌توانند برای انتقال مولکول‌های دارویی مختلف از جمله کورکومین طراحی شوند. این حامل‌ها به دلیل آب دوستی بیشتر در سیستم به دلیل طبیعت متورم، بافت‌های انسانی را تقلید می‌کنند [۲۳،۲۴].

## ۶. ۸. نانوذرات مغناطیسی

نانوذرات مغناطیسی دسته‌ای از نانوذرات هستند که می‌توانند برای اهداف چند منظوره از جمله تحویل دارو (کورکومین)، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و هایپرترمی<sup>۴</sup> استفاده شوند [۲۳،۲۴].

## ۷. خواص درمانی کورکومین

مطالعات بالینی نشان می‌دهند که این ترکیب در درمان و پیشگیری از بیماری‌های التهابی از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی، آلزایمر، آرتریت روماتوئید، چاقی، دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک، پانکراتیت، سرطان، نارسایی مزمن کلیوی، آسم، برونشیت، بیماری‌های نورودژنراتیو (بیماری‌هایی که با تخریب سلول‌های عصبی همراه‌اند) و اختلالات گوارشی مؤثر است. کورکومین هم‌چنین در سلامت کبد، چشم و پوست نقش داشته و ترمیم زخم را تسریع می‌کند [۲۵].

همچنین ماده مهم و اصلی زردچوبه (کورکومین) اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی، ضد التهابی و ضد درد شبیه داروهای آرام‌بخش معمولی را دارا است. اثر ضد التهابی کورکومین با اثر ضد التهابی داروهای استروئیدی<sup>۵</sup> و غیر استروئیدی با فنیل بوتازون قابل مقایسه است. این دارو با مهار سنتز پروستاگلاندین‌های التهابی<sup>۶</sup>، اثر ضد التهاب خود را آشکار می‌سازد. در مطالعه روی موش صحرایی، اثر مهارکننده ۳ میلی‌گرم کورکومین سدیم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، موجب مهار آنزیم لپواکسیژناز<sup>۷</sup> و سیکلواکسیژناز<sup>۸</sup> می‌شود [۲۵،۲۶]. مرور و بررسی مقالات به چند بخش مجزا تقسیم شده و در ادامه متن آورده شده‌اند.

## ۷. ۱. کورکومین و التهاب

التهاب پاسخ بیولوژیکی محافظتی بدن به آسیب یا عفونت مضر است. بیش از ده‌ها اختلال مرتبط با التهاب وجود دارد. سلول‌های میلونیدی<sup>۹</sup> مشتق از مونوسیت<sup>۱۰</sup> به مبارزه با عفونت‌های مرتبط با التهاب کمک می‌کنند. فرمول

<sup>۶</sup> Inflammatory prostaglandins

<sup>۷</sup> Lipooxygenase

<sup>۸</sup> Cyclooxygenase

<sup>۹</sup> Myeloid cells

<sup>۱۰</sup> Monocyte-derived

<sup>۱</sup> Micelles

<sup>۲</sup> Amphiphilic block

<sup>۳</sup> Dendrimers

<sup>۴</sup> Hyperthermia

<sup>۵</sup> Steroid drugs

ترین آن‌ها ژن‌های مربوط به سایتوکاین‌های التهابی و آنزیم‌های دخیل در التهاب هستند [۳۱]. کورکومین با اتصال به IKK، آن را غیر فعال کرده و از فسفریله شدن و در نتیجه جدا شدن  $IK\beta$  جلوگیری می‌کند به این ترتیب تولید mRNA ی کلیه سایتوکاین‌ها و مولکول‌های ناشی از اتصال NF- $\kappa$ B به DNA متوقف می‌شود [۳۲، ۳۳]. در واقع کورکومین با مهار NF- $\kappa$ B از ایجاد التهاب جلوگیری می‌کند [۳۴، ۳۵].

در حالت طبیعی، تحریک التهابی سیستم ایمنی، سبب فعال شدن کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارجی می‌شود که با فسفریله شدن فسفولیپاز  $PLA_2^{10}$  به کمک  $Ca^{2+}$ ، خود را به غشای شبکه آندوپلاسمی رسانده و فسفولیپید غشایی را شکسته و اسید آرشیدونیک<sup>۱۱</sup> تولید می‌کند. این اسید با قرار گرفتن در یکی از دو مسیر سیکلواکسیژناز و یا لیپواکسیژناز منجر به بروز التهاب و ایجاد درد می‌شود. کورکومین این فرایند را در نقاط مختلفی متوقف می‌کند برای مثال، با مهار NF- $\kappa$ B تولید سیکلواکسیژناز<sup>۲</sup> (COX2) را متوقف می‌سازد [۳۶] و با اتصال به جایگاه فعال آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز آن‌ها را غیر فعال می‌کند [۳۷، ۳۸] و این چنین علاوه بر کاهش التهاب سبب کاهش درد نیز می‌شود [۳۹]. علاوه بر این کورکومین بر مولکول‌های اتصالی سطح سلول نیز تأثیر می‌گذارد [۴۰].

دانشمندان تلاش می‌کنند تا از این خاصیت کورکومین برای درمان بیماری‌ها و اختلالات مختلف ناشی از التهاب از جمله آسم [۴۱]، زخم معده [۴۲]، دیابت [۴۳]، بیماری‌های مرتبط با چاقی [۴۴]، برطرف کردن التهاب بعد از پرتودرمانی [۴۵]، حفظ پیوند [۴۶]، ترمیم زخم [۴۷] و ... استفاده کنند.

## ۲.۷. کورکومین و تأثیر آن بر آسیب نخاعی

مطالعات نشان داده‌اند که بسیاری از روندهای تخریبی پس از آسیب نخاعی توسط فرایندهایی تحت عنوان آسیب ثانویه که بعد از آسیب نخاعی<sup>۱۲</sup> (SCI) رخ می‌دهد، ایجاد می‌گردند.

نانوساختار کورکومین با موفقیت التهاب ناشی از لیپولیپوساکارید<sup>۱</sup> (LPS) را در مدل موش مهار می‌کند [۲۷]. در عین حال، غلظت به کار گرفته شده با اندازه‌گیری غلظت اسید-لاکتیک خون و مغز، اثرات نامطلوبی ایجاد نمی‌کند. همچنین در مطالعات درون بدنی، این فرمول نفوذ نوتروفیل و ترشح  $TNF-\alpha^2$  را در مدل کولیت ناشی از سدیم دکستران سولفات موش به حداقل رساند که این نشان از یک رویکرد درمانی مناسب برای بیماری التهابی روده (IBD)<sup>۳</sup> است [۲۸].

یافته‌های علمی نشان می‌دهند که اغلب بیماری‌های مزمن به دلیل عدم تنظیم التهاب به وجود می‌آیند؛ بنابراین، یافتن مواد با خاصیت ضدالتهابی کارا و امن یک چالش واقعی در پزشکی مدرن است. تا به امروز استروئیدها احتمالاً بهترین مواد ضدالتهابی شناخته شده به شمار می‌آیند اما مصرف آن‌ها با عوارض جانبی فراوانی همراه است. علاوه بر استروئیدها، چندین داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی در قرن‌های گذشته کشف شده‌اند از جمله NSAIDs<sup>۴</sup> (سالسیلات، ایبوپروفن، فنیل بوتازون، دیکلوفناک، ایندومتاسین و ناپروکسن، اما تجربه این سال‌ها نشان داده است که مصرف اغلب این داروها نیز عوارض جانبی جدی برجای خواهند گذاشت برای مثال مصرف اغلب مهارکننده‌های سیکلواکسیژنازها (COXibs<sup>۵</sup>) با عوارض قلبی-عروقی همراه است. امروزه مکانیسم‌های مختلفی برای خاصیت ضدالتهابی کورکومین مطرح شده‌اند [۲۹].

$NF-\kappa B^6$  فاکتور پروتئینی کنترل کننده رونویسی دی ان ای است که به صورت متصل به مهار کننده  $IK\beta^7$  و به شکل غیر فعال درون سیتوپلاسم سلول وجود دارد [۳۰]. تحریک سایتوکاینی<sup>۸</sup> باعث فعال شدن  $IK\beta$  کیناز (IKK<sup>۹</sup>) می‌شود. IKK نیز با فسفریله کردن  $IK\beta$  سبب جدا شدن این مهار کننده از NF- $\kappa$ B می‌شود. در حالی که NF- $\kappa$ B به داخل هسته منتقل شده و از ژن‌های مختلفی رونویسی می‌کند که مهم-

<sup>7</sup> Inhibitor of  $\kappa$ B

<sup>8</sup> Cytokine stimulation

<sup>9</sup>  $I\kappa$ B kinase

<sup>10</sup> Phospholipase A2

<sup>11</sup> Arachidonic acid

<sup>12</sup> Spinal Cord Injury

<sup>1</sup> lipopolysaccharide

<sup>2</sup> Tumor Necrosis Factors.  $\alpha$

<sup>3</sup> Inflammatory bowel disease

<sup>4</sup> Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug

<sup>5</sup> Cyclooxygenase-2 inhibitor

<sup>6</sup> Nuclear factor kappa B

گیرنده در حضور مهارکننده‌های اندوسیتوز، به شکل فعال آزاد می‌شوند تا اثرات بیولوژیکی آن را القا کنند. علاوه بر این، نانو فرمولاسیون‌های کورکومین اثرات هدف‌گیری مولکولی را حفظ می‌کنند، حتی اگر کورکومین در نانوذرات یا نانوحامل محصور شده باشد (به طور مثال نانوذرات چیتوسان پلی (N-vinyl کاپرولاکتام)<sup>۴</sup> با نانوذرات طلائی جاسازی شده محصور شده با کورکومین)، آزادسازی کنترل‌شده کورکومین را به سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد. تحویل هدفمند کورکومین با استفاده از نانوذرات همیشه نسبت به فرمولاسیون‌های معمولی سودمندتر است [۵۰].

در بررسی درمان سرطان، مشاهده شده است که کورکومین روی بسیاری از پروتئین‌های سیگنال‌دهنده، انکوژن‌ها و فاکتورهای رونویسی نیز اثر می‌گذارد و همچنین در مراحل تومورزایی، رشد و متاستاز سرطان‌زایی که از اثرات اولیه جهش‌های دی اکسی ریبونوکلیئیک‌اسید (DNA) است، استفاده می‌شود. کورکومین با انسداد برخی از مسیرهای انتقال سیگنال کلیدی، رشد تومور را متوقف می‌کند [۶].

موکوزیت دهانی<sup>۵</sup> یکی از عوارض زود هنگام پرتودرمانی در بیماران مبتلا به سرطان‌های سرگردن با تأثیر بر کیفیت زندگی است. انواع وسیعی از عوامل جهت پیشگیری و درمان موکوزیت دهانی و یا کاهش شدت آن مورد آزمایش قرار گرفته است، ولی هنوز هیچ روش درمانی قطعی اثبات نشده است [۵۱].

در مطالعات صورت‌گرفته تأثیر مثبت استفاده از کورکومین نانو میسل در تأخیر بروز موکوزیت و کاهش شدت موکوزیت مشاهده شده است. همچنین هیچ‌گونه عارضه جانبی با مصرف آن مشاهده نشده است. هرچند به گفته محققان جهت نتیجه‌گیری قاطع‌تر، نیاز است مطالعات کارآزمایی بالینی با حجم نمونه بالاتری صورت گیرد [۵۱].

سرطان پستان در تمام دنیا به عنوان یک مشکل سلامتی عمومی زنان شناخته می‌شود در سیر درمان مبتلایان به سرطان پستان روش‌های درمانی متنوعی مانند جراحی،

رویدادهای بیوشیمیایی در این فرایند التهاب و گلیوز<sup>۱</sup> است در واقع کورکومین یک مولکول بسیار پلی‌تروپیک (عملکرد چندگانه)<sup>۲</sup> با خواص ضدالتهابی قوی است که مانع از ایجاد NF- $\kappa$ B می‌شود [۴۸].

کامبیز روشنایی و همکاران طی تحقیقاتی، اثر کورکومین بر گلیوز و بازسازی آکسون پس از آسیب نخاعی حاد موش صحرایی جهت بهبود عملکرد عصبی را بررسی کردند برای این منظور ۵ دوز متفاوت از کورکومین بعد از آسیب وارد شده به نخاع موش صحرایی تزریق شد و سه ماه بعد از عمل جراحی نخاع از نظر بافت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفت و در نتایج تجزیه و تحلیل کمی، کاهش شدت نسبی پروتئین اسید فیبریلاری گلیالی<sup>۳</sup> GFAP وابسته به دوز در همه گروه‌های درمان شده با کورکومین مشاهده شد و این نشان می‌دهد که اثر کورکومین فراتر از خواص ضدالتهابی شناخته شده است و باعث تنظیم رشد سلول‌های بنیادی می‌گردد [۴۸].

### ۳.۷. کورکومین در پیشگیری و درمان التهاب مخاط ناشی از اشعه‌درمانی سرطان

پس از بیماری‌های قلبی، سرطان همچنان دومین عامل مرگ‌ومیر در انسان است. متداول‌ترین روش‌های درمانی مورد استفاده شامل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، ایمونوتراپی، هایفوتراپی، فوتوتراپی و سایر درمان‌های جایگزین است. به طور سنتی، شیمی‌درمانی برای تومورهای جامد و متاستاتیک به شدت توصیه می‌شود. با این حال، عوارض جانبی مرتبط با شیمی‌درمانی برای بافت‌ها/اندام‌های طبیعی/سالم کاملاً مضر است؛ بنابراین، کورکومین و نانو فرمولاسیون‌های آن نقش مهمی در تقویت شیمی‌درمانی/حساسیت پرتوی ایفا می‌کنند و می‌توانند به‌عنوان روش درمانی برای ارائه دوز مناسب در محل تومور عمل کنند [۴۹].

نانو فرمولاسیون‌های کورکومین به طور قابل‌توجهی در سلول‌های سرطانی از طریق اندوسیتوز یا مسیرهای واسطه

<sup>4</sup> Chitosang -poly(N-vinyl caprolactam)

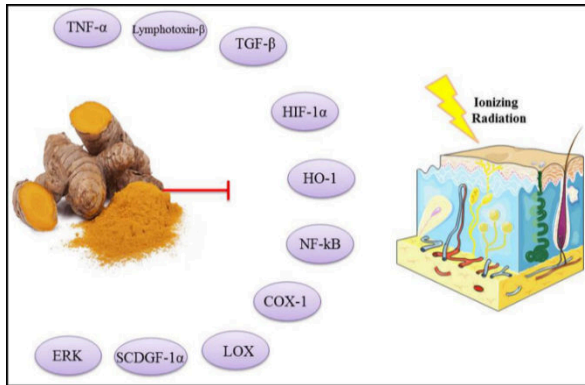
<sup>5</sup> Oral mucositis

<sup>1</sup> gliosis

<sup>2</sup> pleiotropic

<sup>3</sup> Glial fibrillary acidic protein

بروز درماتیت، علاوه بر کاهش درد، منجر به کاهش تأخیر یا توقف‌های ناخواسته در دوره‌ی پرتودرمانی می‌شود که بهبود نتایج درمان را در پی خواهد داشت. در شکل ۱۰ انواع فرایندهای بیولوژیکی حاصل از زردچوبه و مؤثر بر رادیودرماتیت نشان داده شده است [۵۳].



شکل ۱۰- اثر درمانی زردچوبه بر رادیودرماتیت [۵۴]

#### ۷. ۴. اثر کشنده کورکومین و مشتقات آن بر علیه لیشمانیا

##### ماژور در شرایط آزمایشگاهی

لیشمانیازیس<sup>۲</sup> بیماری انگلی است که عامل آن تک یاخته‌ای از جنس لیشمانیا است. پشه خاکی ناقل این بیماری بوده و این عفونت را در اکثر نقاط جهان انتشار می‌دهد. انتشار این بیماری از مناطق گرمسیر تا نیمه گرمسیر بیابانی تا جنگل‌های بارانی گسترش یافته است [۵۵، ۵۶]. مهم‌ترین ترکیبات دارویی که در حال حاضر برای درمان اشکال بالینی مختلف لیشمانیازیس مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتیموان که از جمله این داروها می‌توان به گلوکانتیم و پنتوستام اشاره نمود که عوارض جانبی مهمی بدنبال تجویز این داروها گزارش شده است. البته برای درمان اشکال پوستی لیشمانیوز از درمان‌های موضعی و حتی درمان‌هایی مثل گرما درمانی و سرما درمانی نیز استفاده می‌شود. امروزه به دلیل مقاومت تک یاخته‌های جنس لیشمانیا به آنتی بیوتیک‌های معمول، گرایش به جایگزینی آنها با آنتی بیوتیک‌های نوین وجود دارد که ۲۵ درصد از داروهای مورد استفاده فعلی از منابع گیاهی تهیه می‌شوند [۵۷، ۵۸].

شیمی درمانی، پرتودرمانی و هورمون درمانی بسته به نیازهای درمانی به کار می‌روند [۵۲].

اصل کلی در پرتودرمانی، رساندن دوز مناسب اشعه به بافت‌های درگیر یا در معرض خطر و در عین حال رسیدن حداقل اشعه به بافت‌های طبیعی است. با توجه به این که پوست و بافت زیر جلدی جزء بافت هدف پرتودرمانی پستان هستند و نمی‌توان آنها را از فیلد پرتودرمانی حذف کرد همواره در معرض عوارض ناشی از اشعه قرار دارند عوارض پوستی به صورت حاد در دوره‌ی پرتودرمانی یا تأخیری ظاهر می‌شود این علایم گاه آن قدر شدیدند که منجر به توقف یا طولانی‌شدن سیر درمان می‌شوند. عوامل متعددی در بروز درماتیت حاد ناشی از اشعه مؤثر هستند. علاوه بر تفاوت تکنیک‌های پرتودرمانی، تفاوت خصوصیات فردی بیمار و بیماری نیز در بروز درماتیت حاد اشعه تأثیر دارند [۵۲].

تأثیرات ضدالتهابی کورکومین بر روی مهار F-kappa B سیکلوآکسیژناز<sup>۱</sup>-۲ و ماتریکس متالوپروتیناز<sup>۱</sup> در جلوگیری از متاستازهای سرطان پستان در مطالعات مختلف مطرح شده است. همچنین کورکومین با القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان پستان در مهار آنها نقش دارد. با مطرح شدن اثر کورکومین در کنترل مراحل مختلف پیشرفت سرطان پستان و اثرات ضدالتهابی آن در سایر بیماری‌ها استفاده از آن در پیشگیری از درماتیت ناشی از رادیاسیون مطرح شد. هر چند مطالعات زیادی بر روی این موضوع انجام نشده، اما بررسی‌های انجام گرفته امیدواری‌های بسیاری ایجاد کرده است. در مطالعه‌ای که بر روی موش‌ها انجام شد کاهش پنجاه درصدی در درماتیت اشعه با استفاده از کورکومین در مقایسه با گروه شاهد دیده شده است این یافته با تعدادی از بیومارکرها در مطالعه بر روی ۲۱ زن مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان با رادیوتراپی بدون شیمی‌درمانی هم‌زمان قرار داشتند، مرتبط دانسته شد [۵۳].

با توجه به نتایج به دست آمده در مطالعات صورت گرفته، استفاده از کورکومین در دوره‌ی پرتودرمانی با پیشگیری از

<sup>2</sup> Leishmaniasis

<sup>1</sup> Cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase



شود؛ از این رو اندازه‌گیری فعالیت این آنزیم‌ها در سرم معمولاً برای تعیین آسیب عضلانی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. آنزیم کراتین کیناز از آنزیم‌های دستگاه فسفاژنی<sup>۹</sup> به شمار می‌رود که در سرتاسر سلول عضلانی به‌ویژه در اطراف فیلامان‌های انقباضی<sup>۱۰</sup> وجود دارد [۶۱]. به نظر می‌رسد یکی از روش‌های مقابله با عوارض آسیب، مصرف مکمل‌های غذایی ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدانی است. مهم‌ترین علت تأثیر پلی‌فنول‌ها بر کوفتگی عضلانی تأخیری مدیون عملکرد آن در پایداری غشا و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها<sup>۱۱</sup> هست. تحقیقات معدودی در مورد اثر کورکومین بر شاخص‌های آسیب عضلانی صورت گرفته است. در مطالعه فارلین<sup>۱۲</sup> و همکاران مشخص شد دریافت ۴۰۰ میلی‌گرم مکمل کورکومین به مدت دو روز پیش و چهار روز پس از اجرای فعالیت ورزشی سبب کاهش معنی‌دار کراتین کیناز سرم گردید [۶۱].

در یک پژوهش صورت‌گرفته نتایج نشان داد که مصرف روزانه هزار میلی‌گرم مکمل کورکومین به مدت پنج‌روز احتمالاً می‌تواند برخی از شاخص‌های آسیب عضله و همچنین احساس درد را پس از یک فعالیت ورزشی مقاومتی را کاهش دهد. اگرچه در مورد دوز مصرفی این مکمل برای این منظور اختلاف نظر وجود دارد؛ اما اثرات مثبت مصرف این مکمل می‌تواند برای مربیان ورزشکاران و طراحان برنامه‌های ورزشی نیروهای نظامی سودمند باشد [۶۱].

#### ۶.۷. پوکی استخوان

نانوذرات طلای مزدوج با سیکلودکسترین<sup>۱۳</sup> که با فرمول کورکومین خودآرایی شده بودند به طور قابل‌توجهی از تشکیل استئوکلاست در ماکروفاژهای مشتق از مغز استخوان از طریق سرکوب فعال‌کننده گیرنده مسیر سیگنالینگ ناشی از لیگاند‌های فاکتور هسته‌ای-kB جلوگیری کردند. نتایج درون تنی در یک مدل پوکی استخوان ناشی از تخمدان نشان

گوانگ<sup>۱</sup> و همکاران، آنالوگ‌های مختلف کورکومین را سنتز و اثر کننده آنها را بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارای مقاومت دارویی را بررسی و مشاهده کردند که به طور معنی‌داری نسبت به داروهای مرجع اثر بخشی قابل توجهی دارند. دابی<sup>۲</sup> و همکاران با سنتز مزدوج‌های دی‌استر کورکومین و ارزیابی اثر آنها بر روی باکتری‌ها و سلول‌های سرطانی دریافتند که این مشتقات بدلیل حلالیت بیشتر، متابولیسم آرام و دریافت سلولی بالا از کورکومین مؤثرتر هستند [۵۹]. در این مطالعه، کورکومین با خلوص ۷۰ و ۹۰ درصد و مشتقات آن یعنی بیسیدی متوکسی کورکومین<sup>۳</sup> BDMC، دی استیل کورکومین<sup>۴</sup> DAC، و انادیل کورکومین<sup>۵</sup>، و انادیل دی استیل کورکومین<sup>۶</sup>، ایندیوم کورکومین<sup>۷</sup> و گالیوم کورکومین<sup>۸</sup> تهیه و اثرات ضد لیشمانیائی آنها در محیط برون تنی مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات صورت گرفته در این زمینه نشان داده است که همه ترکیبات ۸ گانه کورکومین دارای اثر کننده قابل توجهی بر علیه لیشمانیا ماژور هستند [۶۰].

#### ۷. ۵. تأثیر مکمل کورکومین بر شاخص‌های آسیب عضلانی

درد عضلانی تأخیری<sup>۸</sup>، معمولاً به دنبال انجام فعالیت‌های بدنی سنگین، تمرینات نظامی و ورزشی غیرمعمول رخ می‌دهد. کوفتگی عضلانی تأخیری که معمولاً با التهاب و درد همراه است که تا ۱۲ ساعت پس از فعالیت رخ می‌دهد، به‌طوری که این درد بین ۴۸ تا ۷۲ ساعت به اوج خود می‌رسد و معمولاً ۵ تا ۷ روز بعد التیام می‌یابد. اختلال در عملکرد عضلانی که در نتیجه آسیب و التهاب عضلانی اتفاق می‌افتد منجر به کاهش فعالیت روزانه و عملکرد در افراد معمولی نظامیان و قهرمانان ورزشی می‌شود. تغییرات مورفولوژیک و آسیب‌های عضله منجر به اختلال در غشای خارج مایع سلولی و افزایش غلظت آنزیم‌های پلازما می

<sup>8</sup> Delayed Onset Muscle Soreness DOMS

<sup>9</sup> phosphagen system

<sup>10</sup> Contractile filaments

<sup>11</sup> Lipid peroxidation

<sup>12</sup> McFarlin

<sup>13</sup> Cyclodextrin-conjugated

<sup>1</sup> Guang

<sup>2</sup> Dubey

<sup>3</sup> Diacetylcurcumin

<sup>4</sup> Vanadyl curcumin

<sup>5</sup> Vanadyl Diacetyl Curcumin

<sup>6</sup> Indium curcumin

<sup>7</sup> Gallium curcumin



درجا<sup>۹</sup> با زیست تخریب پذیری مناسب قادر است چسبندگی بافت خوبی را القا کند و کورکومین را به روشی پایدار آزاد کند که برای کاربرد بهبود زخم مناسب است [۶۸]. ثابت شد که این فرمول دارای فعالیت ترمیم زخم درون تنی است که با استحکام کششی بالاتر و اپیدرم ضخیم تر تعیین می شود [۱۹].

#### ۷.۹. اثر ضد دردی کورکومین در موش صحرایی دیابتی و ارزیابی نقش پراکسیداسیون لیپیدی

دیابت قندی<sup>۱۰</sup> در دراز مدت با درگیر نمودن سیستم اعصاب، با عوارض نامطلوب متعدد نظیر نورپاتی<sup>۱۱</sup> همراه است. درد ناشی از نورپاتی اعصاب محیطی یکی از شکایات بالینی افراد مهم مبتلا به دیابت قندی محسوب می شود. بروز هیپرگلیسمی<sup>۱۲</sup> با اعمال آثار سمی بر سیستم عصبی محیطی، یکی از علل بروز نورپاتی دردناک است با توجه به این که تاکنون ترکیبات دارویی مناسب نظیر سالیسیلاتها<sup>۱۳</sup> و ترکیبات ضد التهابی غیر استروئیدی عاری از عوارض جانبی برای درمان برخی حالات درد حاد و مزمن به ویژه در حالت دیابت قندی نبوده است بنابراین گیاهان دارویی و مواد مؤثر استخراج شده از آنها مورد توجه محققان قرار گرفته اند [۱۰]. کورکومین با خاصیت آنتی اکسیدانی قابل توجه سبب کاهش رادیکال های آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش فعالیت سوپراکسیددیسموتاز می شود. مطالعات انجام گرفته نشان داده است که تجویز کورکومین موجب کاهش شدت احساس درد در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین در موش های دیابتی می شود و آستانه درد حرارتی را افزایش می دهد و بخشی از آثار سودمند آن از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدی اعمال می شود [۶۹].

#### ۷.۱۰. حائر کورکومین بر بیماری های ناشی از آسیب های مغزی

می دهد که این فرمول باعث بهبود تراکم استخوان و جلوگیری از دست دادن آن می شود [۶۲].

#### ۷.۷. بیماری های پوستی

کورکومین از دوران باستان به عنوان یک محصول زیبایی استفاده می شده است که نشان دهنده تأثیر آن در بیماری های پوستی است. نانوذرات  $\beta$ -سیکلودکسترین-کورکومین<sup>۱</sup> به شکل ژل CUR نفوذپذیری را در بافت پوست نسبت به حالت آزاد بهبود می بخشد [۶۳]. علاوه بر این، ثابت شده است که این فرمول باعث حذف ضایعات پوستی و از بین رفتن اپیتلیال<sup>۲</sup> و آسیب پوست می شود. علاوه بر این، نانوذرات کورکومین محصور شده به داخل پوست نفوذ می کند و متعاقباً تشکیل رادیکال های ناشی از تابش UVB را بیش از کورکومین آزاد کاهش می دهد [۶۴].

#### ۷.۸. خاصیت ضد میکروبی کورکومین و ترمیم کننده زخم

کورکومین برای قرن ها به عنوان یک داروی خانگی شناخته شده است که می تواند به فعالیت ضد میکروبی گسترش یابد. علاوه بر این، کورکومین دارای خواص ترمیم زخم ثابت شده است که به افزایش تشکیل بافت دانه بندی، رسوب کلاژن، بازسازی بافت و انقباض زخم کمک می کند [۶۵]. پراکندگی آبی نانوکورکومین مرطوب یک فعالیت قوی را در برابر تعدادی از باکتری ها (استافیلوکوکوس اورئوس<sup>۳</sup>، باسیلوس سوبتیلیس<sup>۴</sup>، اشیریشیا کلی<sup>۵</sup>، سودوموناس آئروژینوزا<sup>۶</sup>، پنی سیلیوم نوتاتوم<sup>۷</sup> و اسپرژیلوس نیجر<sup>۸</sup>) نشان داد. اما در برابر باکتری های گرم مثبت مؤثرتر از باکتری های گرم منفی بود [۶۶]. نانوزیکول های کورکومین به طور مؤثر به سطح باکتری ها متصل می شوند و تعداد آنها را به سطح غیرقابل تشخیص کاهش می دهند، در واقع رویکرد جدیدی برای کنترل رشد میکروبی، آلودگی متقابل و تشکیل بیوفیلم ایجاد می شود [۶۷]. یک فرمولاسیون ژل تشکیل شده

<sup>8</sup> *Aspergillus niger*

<sup>9</sup> In situ gel formulation

<sup>10</sup> Diabetes Mellitus

<sup>11</sup> Neuropathy

<sup>12</sup> Hyperglycemia

<sup>13</sup> Salicylates

<sup>1</sup>  $\beta$ -cyclodextrin-curcumin

<sup>2</sup> Epithelial

<sup>3</sup> *S. aureus*

<sup>4</sup> *Bacillus subtilis*

<sup>5</sup> *Escherichia coli*

<sup>6</sup> *Pseudomonas aeruginosa*

<sup>7</sup> *Penicillium notatum*

تحقیقات نشان داده است یکی از مهم‌ترین عامل دفاعی علیه رادیکال‌های آزاد آنتی‌اکسیدان‌ها هستند [۷۲].

نتایج حاصل از تحقیقات نشان می‌دهد تجویز کورکومین ممکن است با کاهش سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی در بیماری آلزایمر موجب افزایش سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز شود [۷۲].

اختلالات میتوکندری<sup>۸</sup> باعث اختلالات انسانی متعددی از جمله بیماری هانتینگتون<sup>۹</sup> می‌شود. کاهش اختلالات میتوکندری می‌تواند یک مداخله درمانی بالقوه برای این بیماری باشد. غربالگری آزمایشگاهی مجموعه‌ای از فرمولاسیون با بار و اندازه متفاوت از نانوفرمولاسیون کورکومین مبتنی بر پلیمر PLGA-b-PEG-تری‌فنیل فسفونیوم (PLGA-b-PEG-TPP)<sup>۱۰</sup> بخش‌های قابل توجه سیتوزولی و میتوکندری را در سلول‌ها تأیید می‌کند، که نشان دهنده هدف قرار دادن میتوکندری است [۷۳]. سکنه مغزی به دلیل قطع شدن خون، اکسیژن و مواد مغذی باعث زوال برگشت ناپذیر CNS می‌شود. کورکومین ممکن است خطر سکنه مغزی را با کاهش کلاسترول، محدود کردن گرفتگی عروق، و عمل به‌عنوان عامل رقیق‌کننده خون، محدود کند [۱۹].

#### ۷.۱۱. تأثیر کورکومین در کاهش میزان خونریزی و تورم

##### پس از جراحی دندان

جراحی دندان مولر سوم جراحی بسیار رایج در دندانپزشکی است و اغلب بعد جراحی عوارضی چون درد، خونریزی و تورم وجود دارد که در نتیجه وجود عوامل باکتریال (قبل، حین و بعد جراحی)، تأثیرگذاری ترومای ناشی از کشیدن دندان، از بین رفتن لخته خون در محل ساکت‌دندانی به دلیل ضعیف بودن خود لخته و یا عوامل انسانی اتفاق می‌افتد. اغلب بعد از خارج کردن دندان‌ها یک زخم باز در بافت نرم و استخوان برجا می‌ماند و اختلال در التیام و ترمیم زخم

بسیاری از بیماری‌های انسان در سیستم عصبی مرکزی<sup>۱</sup> (CNS)، مغز یا نخاع تکامل می‌یابند. تحویل کورکومین در این مراکز نیاز به غلبه بر پیچیدگی سد خونی مغزی<sup>۲</sup> (BBB) دارد. یک استراتژی امیدوارکننده این است که پپتیدهای مشتق شده از آپولیپوپروتئین<sup>۳</sup> به نانوذرات تبدیل شود [۷۰]. آلزایمر رایج‌ترین شکل زوال عقل است و شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد در بیماری آلزایمر نوروپاتی‌های ویژه‌ای در نواحی مرتبط با اعمال شناختی تخریب می‌شوند و در اثر آن یادگیری و حافظه مختل خواهد شد [۷۰].

بیماری آلزایمر<sup>۴</sup> (AD) با تجمع پپتید  $\beta$ -آمیلوئید<sup>۵</sup> ( $A\beta$ ) در پلاک‌های پیری پیشرفت می‌کند که برای گونه‌ها به شکل مونومر و فیبریلاری سمی است و یک ضایعه مشخصه AD است. کورکومین مولکولی است که می‌تواند آسیب‌شناسی آمیلوئید را هدف قرار دهد. نانو فرمولاسیون‌های کورکومین زیست‌تخریب‌پذیر<sup>۶</sup> PLGA غیرسمی بودن را در سلول‌های SK-N-SH نوروبلاستوم انسانی نشان می‌دهند و از افزایش ROS ناشی از  $H_2O_2$  محافظت می‌کنند. این فرمول قادر به جلوگیری از القای فاکتور رونویسی حساس به اکسیداسیون و کاهش Nrf2<sup>۷</sup> در حضور  $H_2O_2$  است که استراتژی شاخصی برای محافظت از نوروپاتی‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو است که معمولاً در AD مشاهده می‌شود [۷۱].

طبق مطالعات استفاده از داروهای ضدالتهاب سبب کاهش احتمال ابتلا و نیز کاهش روند پیشرفت بیماری آلزایمر می‌شود. عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن سبب ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود. طی تحقیقات انجام شده یکی از مهم‌ترین علل بیماری آلزایمر استرس اکسیداتیو است که توسط افزایش حجم رادیکال‌های آزاد در سلول‌های عصبی ایجاد می‌شود. همچنین کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در سلول‌های عصبی می‌شود.

<sup>7</sup> Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

<sup>8</sup> Mitochondrial

<sup>9</sup> Huntington's

<sup>10</sup> PLGA-b-PEG-triphenylphosphonium polymer (PLGA-b-PEG-TPP)

<sup>1</sup> central nervous system

<sup>2</sup> blood-brain barrier

<sup>3</sup> E (ApoE)-derived peptides

<sup>4</sup> Alzheimer's disease

<sup>5</sup>  $\beta$ -amyloid peptide

<sup>6</sup> poly(lactide-co-glycolide)

تقریباً می‌تواند بر روی انواع مختلفی از زخم‌ها بدون توجه به منشأ به‌وجودآورنده آنها اثرات مطلوبی داشته باشد در نتیجه این ترکیب می‌تواند به‌عنوان یک راهکار درمانی جدید در بهبود انواع زخم‌های دندانی و همچنین در سایر زخم‌ها و آسیب‌های ناشی از سوختگی تابش اشعه و لیزر و غیره مطرح باشد [۷۵].

## ۸. نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه مروری، با توجه به اینکه استفاده از داروهای گیاهی در سال‌های اخیر رو به افزایش است؛ بنابراین تلاش برای بازنگری و احیای این داروهای قدیمی امری منطقی است و شناخت مکانیسم فعالیت آنها می‌تواند منجر به شکل‌گیری و پذیرش درمان‌های جدید برای بسیاری از بیماری‌ها شود. کورکومین یک ترکیب ارزان‌قیمت استخراج شده از پلی‌فنل از گیاه کورکوما لونگا است که به‌وفور در دسترس و غیرسمی است برای استخراج کورکومین روش‌های بسیاری استفاده می‌شود. کورکومین دارای خواص ضدالتهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی بسیار کارآمدی است. با این وجود، زیست‌فراهمی پایین این ماده خواص درمانی آن را محدود کرده است. امروزه مکانیسم‌های متعددی برای افزایش دسترسی زیستی پیشنهاد شده است که می‌تواند جذب این ماده را بهبود بخشد. تعدادی از تحقیقات درون تنی، خارج بدنی و کارآزمایی بالینی شواهدی مبنی بر نقش زیست فعال کورکومین در پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف انسانی ارائه کرده‌اند. انواع نانو فرمولاسیون‌های کورکومین در این بررسی مورد بحث قرار گرفتند که به‌طور مؤثر با مسیرهای سیگنالینگ بیماری‌های مختلف انسانی مقابله می‌کنند. در برخی موارد اصلاح سطح کورکومین یا حامل‌های کورکومین نیز بررسی شدند که در جهت بهبود تخریب کورکومین و دارورسانی مؤثر بوده‌اند. اکثر این مطالعات فقط در مدل‌های حیوانی پیش‌بالینی انجام شده‌اند، بنابراین، نقص اصلی عدم درک ما از خطرات نانو فرمولاسیون کورکومین در انسان است. کارآزمایی‌های بالینی تأیید می‌کنند که نانو فرمولاسیون‌های کورکومین فراهمی زیستی کورکومین را بهبود می‌بخشد و از

یکی از مشکلات مهم پس از خارج کردن دندان‌ها به شمار می‌رود. اغلب داروهای کورتیکواستروئیدی و ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی به صورت موضعی و سیستمیک بعد از جراحی مولر سوم به‌خاطر مهار خوب درد و خونریزی و التهاب تجویز می‌شود؛ اما برخی از آنها ممکن است عوارض جانبی مانند تحریک دستگاه گوارش، گرایش به خونریزی سیستمیک و واکنش‌های آلرژیک را به همراه داشته باشد [۷۴].

همچنین در برخی موارد از کمپرس یخ آنتی‌بیوتیک و حتی لیزر با توان کم و یا هیپوترمی نیز استفاده می‌شود که بدون عوارض نیست با وجود این مشکلات نیاز به پیدا کردن یک روش مناسب و جایگزین بدون عوارض و یا حتی با عوارض کمتر ضروری است [۷۴]. از آنجایی که کورکومین اثرات اثبات شده ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی از طریق مهار فعالیت دارد می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب محافظت‌کننده در ماتریکس کلاژن در بافت در حال بازسازی شرکت کند و در نتیجه سبب ترمیم زخم پوستی شود. همچنین زردچوبه به‌خاطر وجود خاصیت‌های ذکر شده به‌عنوان دهان‌شویه قابل استفاده است. دهان‌شویه زردچوبه در کاهش التهاب لثه شبیه به کلرگزیدین که به‌عنوان یک استاندارد شناخته شده است عمل می‌کند و حتی طعم و مزه این دهان‌شویه قابل قبول‌تر از طعم تلخ دهان‌شویه کلرگزیدین است و هیچگونه عوارض جانبی به‌جز زرد شدن موقت رنگ زبان ندارد [۷۴].

در یک جمع‌بندی کلی مطالعات صورت‌گرفته نشان می‌دهد که بر اساس موارد ذکر شده در منابع طب سنتی و مطالعات انجام شده در طب رایج، زردچوبه و ماده مؤثر آن کورکومین به‌عنوان یک ترکیب طبیعی، ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی افزایش‌دهنده رسوب کلاژن و آنژیوژنیک می‌تواند نقش مؤثری در تسریع روند ترمیم زخم داشته باشد و تا حدودی اثر ضد تجمع پلاکتی زردچوبه، خاصیت رقیق‌کنندگی و افزایش جریان خون برای این گیاه گزارش می‌گردد و ترکیب گیاهی قادر به قطع و یا کاهش زمان خونریزی نیست که این نتایج با مطالعات قبلی همخوانی دارد. درمان با کورکومین

- [13] F. Chemat, N. Rombaut, A.-G. Sicaire, A. Meullemiestre, A.-S. Fabiano-Tixier, and M. Abert-Vian, *Ultrasound assisted extraction of food and natural products. Mechanisms, techniques, combinations, protocols and applications. A review*, *Ultrason. Sonochem.* **34** (2017) 540–560.
- [14] T. Jiang, R. Ghosh, and C. Charcosset, *Extraction, purification and applications of curcumin from plant materials-A comprehensive review*, *Trends Food Sci. & Technol.* **112** (2021) 419–430.
- [15] B. Roman, M. Retajczyk, Ł. Sałaciński, and R. Pelech, *Curcumin - Properties, Applications and Modification of Structure*, *Mini. Rev. Org. Chem.* **17** (5) (2020) 486–495.
- [16] S.-J. Wu, K.-W. Tam, Y.-H. Tsai, C.-C. Chang, and J. C.-J. Chao, *Curcumin and saikosaponin a inhibit chemical-induced liver inflammation and fibrosis in rats*, *Am. J. Chin. Med.* **38** (01) (2010) 99–111.
- [17] M. S. Abesekara and Y. Chau, *Recent advances in surface modification of micro- and nano-scale biomaterials with biological membranes and biomolecules*, *Front. Bioeng. Biotechnol.* **10**(2022).
- [18] A. H. Abouzeid, *Surface-modified micellar formulations of curcumin co-loaded with chemotherapeutic agents for enhanced anti-cancer effect*, Northeastern University, 2013.
- [19] Y. Zhong, T. Liu, W. Lai, Y. Tan, D. Tian, and Z. Guo, *Heme oxygenase-1-mediated reactive oxygen species reduction is involved in the inhibitory effect of curcumin on lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 production in RAW264. 7 macrophages*, *Mol. Med. Rep.* **7** (1) (2013) 242–246.
- [20] A. M. Beyene, M. Moniruzzaman, A. Karthikeyan, and T. Min, *Curcumin nanoformulations with metal oxide nanomaterials for biomedical applications*, *Nanomaterials.* **11** (2) (2021) 1–25.
- [21] M. R. Peram *et al.*, *Factorial design based curcumin ethosomal nanocarriers for the skin cancer delivery: in vitro evaluation*, *J. Liposome Res.* **29** (3) (2019) 291–311.
- [22] Y.-J. Liang *et al.*, *Curcumin-loaded hydrophobic surface-modified hydroxyapatite as an antioxidant for sarcopenia prevention*, *Antioxidants.* **10** (4) (2021) 616.
- [23] M. M. Yallapu, P. K. B. Nagesh, M. Jaggi, and S. C. Chauhan, *Therapeutic applications of curcumin nanoformulations*, *AAPS J.* **17** (2015) 1341–1356.
- [24] S. Bose, A. K. Panda, S. Mukherjee, and G. Sa, *Curcumin and tumor immune-editing: resurrecting the immune system*, *Cell Div.* **10** (1) (2015) 1–13.
- [25] D. Chandra and S. S. Gupta, *Anti-inflammatory and anti-arthritis activity of volatile oil of Curcuma longa (Haldi)*, *Indian J. Med. Res.* **60** (1) (1972) 138–142.
- [26] S. Nagai, *Flexible and expedited regulatory review processes for innovative medicines and regenerative medical products in the US, the EU, and Japan*, *Int. J. Mol. Sci.* **20** (15) (2019) 3801.
- [27] A. K. Singh, Y. Jiang, S. Gupta, M. Younus, and M. Ramzan, *Anti-inflammatory potency of nano-formulated puerarin and curcumin in rats subjected to the lipopolysaccharide-induced inflammation*, *J. Med. Food.* **16** (10) (2013) 899–911.
- [28] B. B. Aggarwal, A. Kumar, A. C. Bharti, and others, *Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies*, *Anticancer Res.* **23**(1/A) (2003) 363–398.
- [29] R. B. Arora, V. Kapoor, N. Basu, and A. P. Jain, *Anti-inflammatory studies on Curcuma longa (turmeric)*, *Indian J. Med. Res.* **59** (8) (1971) 1289–1295.
- [30] C. Jobin *et al.*, *Christian, et al. "Curcumin blocks cytokine-mediated NF-κB activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-κB kinase activity*, *J. Immunol.* **163** (6) (1999) 3474–3483.
- نظر سیستمی بی‌خطر هستند. با این حال، آزمایش این فرمول‌ها به‌عنوان روش‌های درمانی بسیار مطلوب است و برای آزمایش‌های بالینی آینده جهت استفاده انسانی بسیار مهم است. علاوه بر این، اجرای نانو فرمولاسیون‌های کورکومین به‌عنوان عوامل ترکیبی برای کاهش دوز می‌تواند منجر به افزایش کارایی درمانی و کاهش سمیت سیستمیک شود.
- ### سپاسگزاری
- نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر صمیمانه خود را از دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر اعلام می‌دارد.
- ### مرجع‌ها
- [1] H. Khan and R. T. Yaseen, *Chemistry of turmeric: a golden spice with the multifunctional benefits*, *plan cell, Biotechnol. Mol. Biol.* (2020) 94–100.
- [2] M. A. A. Ibrahim *et al.*, *In silico drug discovery of major metabolites from spices as SARS-CoV-2 main protease inhibitors*, *Comput. Biol. Med.* **126** (2020) 104046
- [3] S. Wanninger, V. Lorenz, A. Subhan, and F. T. Edelmann, *Metal complexes of curcumin--synthetic strategies, structures and medicinal applications*, *Chem. Soc. Rev.* **44** (15) (2015) 4986–5002.
- [4] E. El Nebrisi, *Neuroprotective activities of curcumin in Parkinson's disease: A review of the literature*, *Int. J. Mol. Sci.* **22** (20) (2011) 11248.
- [5] S. S. Hettiarachchi, S. P. Dunuweera, A. N. Dunuweera, and R. M. G. Rajapakse, *Synthesis of curcumin nanoparticles from raw turmeric rhizome*, *ACS omega.* **6** (12) (2021) 8246–8252.
- [6] B. Y. Kang, Y. J. Song, K.-M. Kim, Y. K. Choe, S. Y. Hwang, and T. S. Kim, "Curcumin inhibits Th1 cytokine profile in CD4+ T cells by suppressing interleukin-12 production in macrophages", *Br. J. Pharmacol.* **128** (2) (1999) 380–384.
- [7] S. K. Sandur *et al.*, *Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism*, *Carcinogenesis.* **28** (8) (2007) 1765–1773.
- [8] H. Chopra *et al.*, *Curcumin nanoparticles as promising therapeutic agents for drug targets*, *Molecules.* **26** (16) (2021) 4998.
- [9] A. Karthikeyan, N. Senthil, and T. Min, *Nanocurcumin: a promising candidate for therapeutic applications*, *Front. Pharmacol.* **11** (2020) 487.
- [10] A. Shamsi-Goushki *et al.*, *Comparative effects of curcumin versus nano-curcumin on insulin resistance, serum levels of apelin and lipid profile in type 2 diabetic rats*, *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **13** (2020) 2337.
- [11] M. Li, M. O. Ngadi, and Y. Ma, *Optimisation of pulsed ultrasonic and microwave-assisted extraction for curcuminoids by response surface methodology and kinetic study*, *Food Chem.* **165** (2014) 29–34.
- [12] G. Najafpour, *Formic acid and microwave assisted extraction of curcumin from turmeric (Curcuma longa L.)*, *Int. J. Eng.* **29** (2) (2016) 145–151.

- [48] K. Mashayekhi, H. Zare Marzouni, *Curcumin (extracted from tumeric) and its therapeutic effects*, *Jorjani Biomed. J.* **4**, (2) (2016) 1–20.
- [49] M. M. Yallapu et al., *Anti-cancer activity of curcumin loaded nanoparticles in prostate cancer*, *Biomaterials*, **35** (30) (2014) 8635–8648.
- [50] N. S. Rejinold et al., *Anti-cancer, pharmacokinetics and tumor localization studies of pH-, RF-and thermo-responsive nanoparticles*, *Int. J. Biol. Macromol.* **74** (2015) 249–262.
- [51] A. Ghazi, Z. Delavarian, A. Pakfetrat, F. Homaei, Z. Delirsani, and M. Jafari, *Effects of curcumin on the prevention and treatment of mucosal inflammation caused by radiation therapy in patients with head and neck cancer*, *Avicenna J. Phytomedicine*. **5** (2015).
- [52] L. Zhang, G. Tang, and Z. Wei, *Prophylactic and therapeutic effects of curcumin on treatment-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials*, *Nutr. Cancer*. **73** (5) (2021) 740–749.
- [53] S. Hemati and A. Saeedi, *Clinical Evaluation of Oral Curcumin in Prevention of Acute*, *J. Isfahan Med. Sch.*, **29** (152) (2011) 1216–1223.
- [54] A. Ostadi, M. Arab-Zozani, E. Zarei, G. A. Ferns, and A. Bahrami, *Therapeutic effect of turmeric on radiodermatitis: A systematic review*, *Physiol. Rep.* **11** (5) (2023) e15624.
- [55] N. Singh, M. Kumar, and R. K. Singh, *Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets*, *Asian Pac. J. Trop. Med.* **5** (6) (2012) 485–497.
- [56] R. TAHMASEBI, A. BARAZESH, and M. Fouladvand, *Evaluation of in vitro antileishmanial activity of curcumin and its derivatives 'gallium curcumin, indium curcumin and diacethyle curcumin*, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **17** (24) (2013) 3306–3308.
- [57] S. Barthelemy, L. Vergnes, M. Moynier, D. Guyot, S. Labidalle, and E. Bahraoui, *Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type I human immunodeficiency virus long terminal repeat*, *Res. Virol.* **149** (1) (1998) 43–52.
- [58] N. Chainani-Wu, *Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (Curcuma longa)*, *J. Altern & Complement. Med.* **9** (1) (2003) 161–168.
- [۵۹] م. اکبری، ا. عسکری زاده، ک. صدری، فعالیت آنتی‌لیشمانیایی نانولیپوزوم‌های حاوی کورکومین به‌صورت درون‌تن و برون‌تن، فصلنامه پوست و زیبایی. ۴. صفحات ۲۱۷–۲۰۴ (۱۳۹۶).
- [60] M. Fouladvand, S. Khorami, B. Naeimi, S. Fotouhi, and K. Mohammadi, *Evaluation of Lethal Effect of Curcumin and its Derivatives Against Leishmania Major In Vitro*, *ISMJ*, **23** (2) (2020) 153–164.
- [61] M. Samadi, N. Kordi, S. Salehpoor, O. M. Iravani, and F. Asjodi, *Effect of one and five-day curcumin consumption on muscle damage indices after an eccentric exercise session in untrained young men*, *J. Mil. Med.* **21** (2) (2019) 123–130.
- [62] D. N. Heo et al., *Inhibition of osteoclast differentiation by gold nanoparticles functionalized with cyclodextrin curcumin complexes*, *ACS Nano*, **8** (12) (2014) 12049–12062.
- [63] H. Rachmawati, C. A. Edityaningrum, and R. Mauludin, *Molecular inclusion complex of curcumin- $\beta$ -cyclodextrin nanoparticle to enhance curcumin skin permeability from hydrophilic matrix gel*, *Aaps Pharmscitech*, **14** (2013) 1303–1312.
- [64] N. Suwannateep et al., *Encapsulated curcumin results in prolonged curcumin activity in vitro and radical scavenging activity ex vivo on skin after UVB-irradiation*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **82** (3) (2012) 485–490.
- [31] C. Buhrmann et al., *Curcumin modulates nuclear factor  $\kappa$ B (nf- $\kappa$ B)-mediated inflammation in human tenocytes in vitro: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway*, *J. Biol. Chem.* **286** (32) (2011) 28556–28566.
- [32] S.-E. Chuang, A.-L. Cheng, J.-K. Lin, and M.-L. Kuo, *Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats*, *Food Chem. Toxicol.* **38** (11) (2000) 991–995.
- [33] Z. Meng, C. Yan, Q. Deng, D. Gao, and X. Niu, *Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-relative TLR4-MAPK/NF- $\kappa$ B pathways*, *Acta Pharmacol. Sin.* **34** (7) (2013) 901–911.
- [34] S. Biswas and I. Rahman, *Modulation of steroid activity in chronic inflammation: a novel anti-inflammatory role for curcumin*, *Mol. Nutr & food Res.* **52** (9) (2008) 987–994, 2008.
- [35] J.-M. Yun, I. Jialal, and S. Devaraj, *Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin*, *J. Nutr. Biochem.* **22** (5) (2011) 450–458.
- [36] I. Villegas, S. Sánchez-Fidalgo, and C. A. de la Lastra, *Chemopreventive effect of dietary curcumin on inflammation-induced colorectal carcinogenesis in mice*, *Mol. Nutr. & food Res.* **55** (2) (2011) 259–267.
- [37] J. Hong et al., *Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related  $\beta$ -diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A 2, cyclooxygenases and 5-lipoxygenase*, *Carcinogenesis*. **25** (9) (2004) 1671–1679.
- [38] A. Literat et al., *Regulation of pro-inflammatory cytokine expression by curcumin in hyaline membrane disease (HMD)*, *Life Sci.* **70** (3) (2001) 253–267.
- [39] Y. Abe, S. H. U. Hashimoto, and T. Horie, *Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages*, *Pharmacol. Res.* **39** (1) (1999) 41–47.
- [40] Y. Gu et al., *4-methoxycarbonyl curcumin: a unique inhibitor of both inflammatory mediators and periodontal inflammation*, *Mediators Inflamm.* **2013** (2013).
- [41] J. Rennolds et al., *Curcumin regulates airway epithelial cell cytokine responses to the pollutant cadmium*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **417** (1) (2012) 256–261.
- [42] X. Mei, D. Xu, S. Xu, Y. Zheng, and S. Xu, *Novel role of Zn (II)-curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers*, *Chem. Biol. Interact.* **197** (1) (2012) 31–39.
- [43] A. M. Gonzales and R. A. Orlando, *Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes*, *Nutr. & Metab.* **5** (2008) 1–13.
- [44] A. Grandjean-Laquerriere, S. C. Gangloff, R. Le Naour, C. Trentesaux, W. Hornebeck, and M. Guenounou, *Relative contribution of NF- $\kappa$ B and AP-1 in the modulation by curcumin and pyrrolidine dithiocarbamate of the UVB-induced cytokine expression by keratinocytes*, *Cytokine*, **18** (3) (2002) 168–177.
- [45] C. Kliem, A. Merling, M. Giaisi, R. Köhler, P. H. Krammer, and M. Li-Weber, *Curcumin suppresses T cell activation by blocking  $Ca^{2+}$  mobilization and nuclear factor of activated T cells (NFAT) activation*, *J. Biol. Chem.* **287** (13) (2012) 10200–10209.
- [46] S.-C. Chueh, M.-K. Lai, I.-S. Liu, F.-C. Teng, and J. Chen, *Curcumin enhances the immunosuppressive activity of cyclosporine in rat cardiac allografts and in mixed lymphocyte reactions*, in *Transplantation proceedings*, **35** (4) (2003) 1603–1605.
- [47] B. Cheppudira et al., *Curcumin: a novel therapeutic for burn pain and wound healing*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **22** (10) (2013) 1295–1303.

- [71] S. Doggui, J. K. Sahni, M. Arseneault, L. Dao, and C. Ramassamy, *Neuronal uptake and neuroprotective effect of curcumin-loaded PLGA nanoparticles on the human SK-N-SH cell line*, *J. Alzheimer's Dis.* **30** (2) (2012) 377–392.
- [72] S. D. Sadoughi and J. Khayatzaheh, *Effect of Curcumin on Hippocampal Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Rat Model for Alzheimer's Disease*, *Neurosci. J. Shefaye Khatam.* **6** (1) (2018) 1–9.
- [73] S. Marrache and S. Dhar, *Engineering of blended nanoparticle platform for delivery of mitochondria-acting therapeutics*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109** (40) (2012) 16288–16293.
- [74] Z. Mirzaei, E. Khashabi, and L. Mirzaei, *Evaluation of the clinical effect of the curcumin pack on reducing and swelling after third molar surgery compared to the routine packs: randomized double-blind experimental*, *Stud. Med. Sci.* **31** (8) (2020) 635–642.
- [75] F. Hashemi, S. Kazemi-Darabadi, H. Akbari, and M. Khordadmehr, *Evaluation of Curcumin Ointment Effects on Dinitrochlorobenzene-Induced Contact Dermatitis in Mouse*, *J. Ilam Univ. Med. Sci.* **25** (1) (2017) 195–210.
- [65] D. Akbik, M. Ghadiri, W. Chrzanowski, and R. Rohanzadeh, *Curcumin as a wound healing agent*, *Life Sci.* **116** (1) (2014) 1–7.
- [66] R. K. Basniwal, H. S. Buttar, V. K. Jain, and N. Jain, *Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study*, *J. Agric. Food Chem.* **59** (5) (2011) 2056–2061.
- [67] N. Dogra et al., *Polydiacetylene nanovesicles as carriers of natural phenylpropanoids for creating antimicrobial food-contact surfaces*, *J. Agric. Food Chem.* **63** (9) (2015) 2557–2565.
- [68] C. Gong et al., *A biodegradable hydrogel system containing curcumin encapsulated in micelles for cutaneous wound healing*, *Biomaterials.* **34** (27) (2013) 6377–6387.
- [69] R. Mehrdad and B. Tourandokht, *Antinociceptive effect of curcumin, an effective constituent of turmeric, in diabetic rats and evaluation of the involvement of lipid peroxidation*, 2012.
- [70] F. Re et al., *Functionalization of liposomes with ApoE-derived peptides at different density affects cellular uptake and drug transport across a blood-brain barrier model*, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **7** (5) (2011) 551–559.