



## نقش کورکومین در بهبود اختلالات یادگیری و حافظه

شیوا امیری: استادیار، گروه سم شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
 مجید جعفری ثابت: دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول) [jafarisabet.m@iums.ac.ir](mailto:jafarisabet.m@iums.ac.ir)  
 محمود هورمند: استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

کورکومین،  
 یادگیری،  
 حافظه

کورکومین (Curcumin) ماده موثره زرد رنگی است که از ریزوم گیاه زردچوبه (*Curcuma longa*) استخراج می‌شود. در سال‌های اخیر گزارش شده است که کورکومین دارای خاصیت ضد سرطان، محافظت کننده کبد، مهار کننده ترومبوز، محافظت کننده سیستم قلبی عروقی و ضد آتریت می باشد. همچنین کورکومین به عنوان یک عامل تعدیل کننده مسیرهای پیام‌رسانی (سیگنالینگ) داخل سلولی شناخته شده که رشد سلول، التهاب و آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) را کنترل می‌کند. کورکومین یک آنتی اکسیدان قدرتمند است که رادیکال‌های آزاد در گردش را کاهش می‌دهد و به دلیل فعالیت‌های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی می‌تواند ترکیبی بالقوه برای پیشگیری و یا درمان بیماری‌های عصبی و اختلالات حافظه باشد. در این مقاله مروری به نقش کورکومین در بهبود اختلالات حافظه و همچنین مکانیسم‌های مولکولی دخیل در آن پرداخته شده است. از مکانیسم‌های احتمالی کورکومین در بهبود حافظه می‌توان به بهبود عملکرد سلول به ویژه میتوکندری و محافظت از آن در برابر استرس اکسیداتیو، تعدیل فعالیت نوروترانسمیترها و تغییر در فعالیت مونوآمین‌ها با تأثیرگذاری بر سطوح سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین اشاره کرد. همچنین می‌توان به تنظیم بیان استیل کولین استراز با تأثیرگذاری بر سطح استیل کولین و تعدیل گیرنده‌های موسکارینی، سمیت عصبی ناشی از گلوتامات و ایجاد حفاظت عصبی و رشد سلول‌های عصبی با تأثیر بر سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF)، افزایش cAMP و القای سایر مسیرهای پیام‌رسانی (سیگنالینگ) دخیل در فرآیند حفاظت نورونی و رشد عصبی در مغز اشاره کرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Amiri S, Jafari-Sabet M, Hoormand M. The role of curcumin in ameliorating learning and memory disorders. Razi J Med Sci. 2021;28(9):118-134.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



## Review Article

## The role of curcumin in ameliorating learning and memory disorders

**Shiva Amiri:** Assistant Professor, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

**Majid Jafari-Sabet:** Associate Professor, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author) [jafarisabet.m@iums.ac.ir](mailto:jafarisabet.m@iums.ac.ir)

**Mahmood Hoormand:** Assistant Professor, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract

Curcumin is an active yellow substance extracted from the rhizome of *Curcuma longa* (turmeric). In recent years, curcumin has been reported to have anti-cancer, liver protection, thrombus inhibitor, cardiovascular and anti-arthritis effects. Curcumin has been also known to modulate intracellular signaling pathways that control cell growth, inflammation, and apoptosis (programmed cell death). Curcumin is a powerful antioxidant that reduces circulating free radicals and due to its antioxidant and anti-inflammatory activities can be a potential candidate for the prevention or treatment of neurological diseases and memory disorders. The results of studies in rodents (without induction of memory impairment) have shown that certain doses of curcumin improve memory function. It has been reported that curcumin can prevent and improve age-related memory impairment as one of the causes of irreversible memory impairment over time. However, the results of some studies have shown that in the absence of memory impairment, the effect of curcumin is similar to placebo and does not increase learning and memory. Since the identification of basic and potential mechanisms involved in memory enhancement for therapeutic use of this composition is very important, this article has been reviewed the role of curcumin in improving memory disorders as well as the involved molecular mechanisms. A summary of these mechanisms are outlined below:

- Modifying monoamines (serotonin, dopamine, and noradrenaline) levels, monoamine oxidase (MAO) activity, acetylcholine-esterase activity, and glutamate release.

Animal studies have shown that curcumin inhibits low levels of monoamine oxidase A (MAO-A) in the brain, increasing serotonin and noradrenaline levels, and in high doses inhibits dopamine metabolism by inhibiting MAO-B enzyme. Biochemical studies have also shown that curcumin significantly increases serotonin and noradrenaline levels in both the frontal cortex and hippocampus.

Studies have also shown that curcumin is effective in reducing cellular reactive oxygen species due to increasing glutamate levels. On the other hand, in the neuronal terminals of the hippocampus, curcumin can reduce the concentration of calcium in the synaptosomes, so this effect is the same as nimodipine as an L-type calcium channel blocker, and thus prevent the neurotoxicity caused by the influx of calcium into the cell.

Also, curcumin plays a role in modulating muscarinic receptors. Moreover, studies have shown that curcumin treatment significantly increases acetylcholine-transferase and regulates acetylcholine-esterase expression which has a positive effect on cognitive function.

- Providing neuroprotection and enhances neuronal growth by influencing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) activity, and extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity.

Increased BDNF plays an important role in brain growth and synaptic plasticity by inhibiting nerve damage and stimulating neurogenesis and cell survival. BDNF / tyrosine kinase B signaling re-leads to phosphorylation and activation of transcription factors such as CREB, which results in long-term gene expression and synaptic changes. In one study, curcumin administration significantly increased the expression of phosphorylated BDNF in the dentate gyrus. Another study showed that curcumin use in rats increased hippocampal neurogenesis by regulating and activating BDNF and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. By activating BDNF, curcumin protects nerve cells from chronic stress and glutamate over-stimulation. In another study, long-term administration of curcumin showed a steady increase in BDNF levels in the amygdala and increased phosphorylation of ERK (Extracellular signal-regulated kinases). ERK1/2 phosphorylation has been shown to activate a set of protein signaling cascades, which in turn leads to a wide variety of

## Keywords

Curcumin,  
Learning,  
Memory

Received: 1/09/2021

Published: 11/12/2021

cellular processes such as growth, survival, and neuronal cell formation. Activation of ERK signaling pathways leads to phosphorylation of CREB as a major mediator of cell function, survival, and differentiation. Besides, activation of CREB, in turn, leads to increase BDNF gene expression. Zhang et al. (2012) showed that the level of phosphorylated ERK proteins in the amygdala increased rapidly in curcumin-treated animals.

- Protecting against oxidative stress through activation of antioxidant enzymes, inhibition of lipid peroxidation, metal ion chelation and increasing inducible nitric oxide synthase activity.

Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) are the most important antioxidant enzymes that protect against reactive oxygen species (ROS). Curcumin increases the activity of SOD, GPx, and GR enzymes and inhibits the increase of Malondialdehyde (MDA) in a dose-dependent manner which indicates the antioxidant effects of this substance. Moreover, curcumin can reduce beta-oxidation of fatty acids and lipid peroxidation in brain tissue, and given that the intensification of oxidation of such substances can impair learning and memory, so part of the beneficial effect of high-dose curcumin on learning and memory can be attributed to the inhibition of fatty acid oxidation. Studies have also shown that curcumin has a protective effect against damage caused by metal ions such as iron, lead, and cadmium in rat hippocampal cells by chelating them and, thus reducing their neurotoxicity.

Studies have shown that increasing nitric oxide (NO) and activating the nNOS/NO signaling pathway in the rat hippocampus improves memory while inhibiting it with nNOS-specific inhibitors reduces it. Neurological, chemical, and behavioral evidence suggests that pretreatment with curcumin significantly increases nNOS/NO pathway activity in the peripheral cortex (PFC), amygdala, and hippocampus and thus improves memory in mice. On the other hand, 7-nitroimidazole (7-NI), a specific inhibitor of nNOS, reduces the effect of curcumin on improving long-term memory.

- Modulating inflammation by influencing cytokine gene expression, nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) activity, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels.

It has been observed that microglia, as the main immune cells in the CNS, can produce inflammatory cytokines to regulate homeostasis and fight pathogens. Overproduction of inflammatory cytokines can lead to neuritis, nerve damage and death. In addition, neuroinflammation is the first major step in neurodegenerative diseases. Curcumin inhibits and reduces the production of inflammatory factors by inhibiting microglia activation. Curcumin exerts its anti-inflammatory effect by inhibiting NF- $\kappa$ B activation. Curcumin also reduces and modulates the enzyme COX-2, various inflammatory cytokines such as TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 and interferon  $\gamma$ .

**Conclusion:** There is a lot of evidence that curcumin can play a role in the treatment of neurological diseases such as Alzheimer's, depression, and Parkinson's. Numerous studies have also shown that curcumin has a significant effect on improving learning and memory in various laboratory models and can play a preventive and therapeutic role in this regard. This may be due to its known antioxidant and anti-inflammatory properties, as well as the modulation of neurotransmitters or the regulation of homeostasis of proteins involved in signaling pathways. Although the use of curcumin seems safe according to the results of laboratory studies and clinical trials, it is necessary to prove the effectiveness and safety of curcumin in its short-term and long-term use in clinical trials to improve learning and memory.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Amiri S, Jafari-Sabet M, Hoormand M. The role of curcumin in ameliorating learning and memory disorders. Razi J Med Sci. 2021;28(9):118-134.

\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

## مقدمه

مدلهای حیوانی از خود بجای گذارد (۱، ۱۲). آلزایمر بیماری مزمن و پیشرونده دستگاه عصبی مرکزی است که آسیب‌های اکسیداتیو شدید و تجمع پلاک‌های بتا آمیلوئیدی ( $A\beta$ ) در پیشرفت آن نقشی اساسی دارد. تاثیر کورکومین بر کاهش تشکیل این پلاک‌ها و همچنین افزایش فراخوانی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها و تخریب پلاک‌های تشکیل شده در سطح سلولی مشاهده شده است (۱۳-۱۵). این مطالعات حکایت از این دارند که کورکومین علاوه بر ممانعت از تجمع پلاک‌های بتا آمیلوئیدی ( $A\beta$ )، با کاهش آسیب اکسیداتیو، از آسیب مغزی و التهاب نیز می‌کاهد (۱۴). مطالعه گارسیا و همکاران (۲۰۰۷) بر روی موش‌های تراریخته بیان کننده پلاک‌های بتا آمیلوئیدی (PS1dE9)، نشان داد که تجویز کورکومین تاثیرات سودمندی از جمله ممانعت از تشکیل پلاک‌های  $A\beta$  و کاهش التهاب عصبی در موش ایجاد می‌کند که این یافته مویدی بر نقش کورکومین در مهار تشکیل پلاک‌های  $A\beta$  است (۱۶). کورکومین علاوه بر خواص آنتی آمیلوئیدی، آنتی اکسیدانی و ضد التهابی می‌تواند اختلال حافظه را در مدل‌های حیوانی مختلف نیز بهبود بخشد (۱۷) که در ادامه به تفصیل بیشتر در باره آن سخن می‌گوییم.

## کورکومین و تأثیر آن بر یادگیری و حافظه

حافظه از مهمترین فرایندهای شناختی در مغز است که به واسطه آن اطلاعات دریافت شده از محیط رمزگذاری، ذخیره و در زمان مورد نیاز به یاد آورده می‌شوند (۱۸). حافظه نقش مهمی در یادگیری و برقراری ارتباط با محیط اطراف دارد. اختلال در حافظه خود را با فراموشی، اختلال در تمرکز، جا گذاشتن اشیاء و غیره نشان می‌دهد. در غیاب بیماری روانشناختی، اختلال حافظه می‌تواند تحت تاثیر شرایط استرس‌زا، افسردگی، عوارض جانبی برخی از داروها، سبک زندگی مانند مصرف دخانیات، مصرف زیاد الکل، کاهش فعالیت بدنی و رژیم غذایی پر چرب رخ دهد (۱۹). در مطالعات انسانی، اضطراب و افسردگی تأثیری منفی بر یادگیری و حافظه داشته و باعث از بین رفتن حافظه کوتاه مدت و بلند مدت می‌شوند (۲۰). استرس مزمن به ویژه در سالمندان با افت شناختی همراه است. همچنین

استفاده از گیاهان در درمان بیماری‌ها، تاریخی چند هزار ساله دارد. امروزه نیز با توجه به برخی از اثرات و ویژگی‌های منحصر به فرد گیاهان در درمان بیماری‌ها، استخراج مواد موثره موجود از قسمت‌های مختلف گیاهان مورد توجه بسیاری از پژوهشگران بوده و نویدبخش ظهور داروهایی جدید در عرصه درمان است. زردچوبه با نام علمی *Curcuma longa*، گیاهی چند ساله از خانواده زنجبیلیان (Zingiberaceae) است که قدمت کاربرد آن در طب سنتی هندی و چینی به بیش از ۴۰۰۰ سال پیش می‌رسد (۱، ۲). این گیاه به‌طور طبیعی در جنوب شرقی آسیا رشد کرده و به عنوان ادویه در غذاهای هند و جنوب آسیا استفاده می‌شود. اجزای اصلی عصاره زردچوبه، کورکومین، دمتوکسی کورکومین (DMC) و بیس متوکسی کورکومین (BDMC) بوده که به عنوان کورکومینوئیدها شناخته می‌شوند (۳). کورکومین به عنوان جزء اصلی این ترکیبات برای اولین بار حدود دو قرن پیش توسط وگل (Vogel) و پله تیه (Pelletier) از ریزوم‌های زردچوبه جدا و خالص شد. این ترکیب که حدود ۲ تا ۸ درصد زردچوبه را تشکیل می‌دهد عامل اصلی رنگ زرد و طلایی زردچوبه بوده و مسئول بسیاری از خواص زردچوبه شناخته می‌شود (۴).

در سالیان اخیر به منظور شناخت خواص زیستی و دارویی کورکومین مطالعات فراوانی در مقیاس سلولی و مدل‌های مختلف حیوانی انجام گرفته که از تأثیر این ماده در طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها مانند سرطان (۵)، ۶، بیماری‌های قلبی عروقی (۷)، دیابت، چاقی (۸)، بیماری‌های کبدی (۹)، بیماری‌های التهابی (۱۰)، آلرژی، آلزایمر، افسردگی و حتی پیری (۱۱) حکایت دارد. با توجه به اثرات ارزشمند و همچنین عدم سمیت و ارزان و در دسترس بودن این ماده برخی از مطالعات وارد فاز بالینی نیز شده‌اند (۳).

در دنیای امروز، بیماری‌های فرساینده عصبی (نورودژنراتیو) نظیر آلزایمر و پارکینسون و اختلالات عصبی از قبیل افسردگی و صرع از چالش‌های درمانی مهمی هستند که کورکومین در بسیاری از این موارد توانسته اثرات حفاظت عصبی و نیز تاثیرات درمانی قابل توجهی بر بهبود علائم این بیماری‌ها حداقل در

کورکومین مشابه دارونما بوده و باعث افزایش یادگیری و حافظه نمی شود (۲۲). از طرف دیگر گزارش شده است که کورکومین می تواند از اختلال حافظه ناشی از پیری، به عنوان یکی از علل اختلال برگشتناپذیر حافظه در طول زمان، پیشگیری کرده و آن را بهبود بخشد (۲۱).

### مکانیسم های بیولوژیک و فارماکولوژیک دخیل در اثربخشی کورکومین بر حافظه

بررسی های انجام شده بر روی کورکومین نشان داده است که این ماده پلی فنلی با مکانیسم های مختلف بر سیستم عصبی و حافظه تأثیرگذار است (شکل ۱). از آن جا که شناسایی مکانیسم های اساسی و بالقوه درگیر در تقویت حافظه به منظور کاربرد درمانی این ترکیب بسیار مهم است در ادامه به بررسی این موارد پرداخته خواهد شد. در جدول شماره ۱ نیز خلاصه ای از این مطالعات آورده شده است.

### الف: کورکومین و نقش آن در فعالیت نوروترانسمیترها

#### ۱. تغییر فعالیت مونوآمین ها

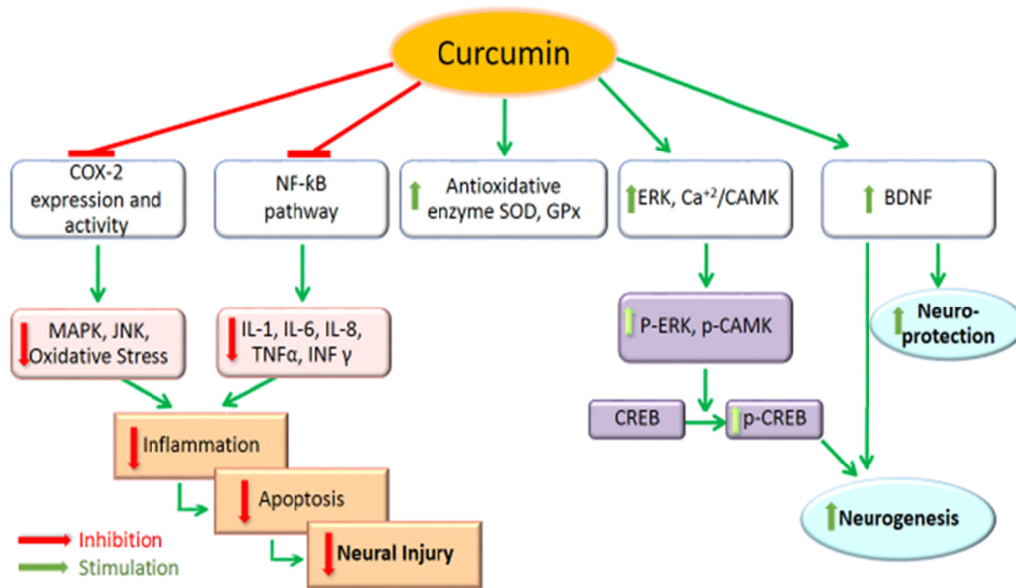
مطالعات نشان داده اند که نوروترانسمیترهای مونوآمینرژیک مانند سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین نقش مهمی در تعدیل یادگیری و حافظه دارند (۳۵-۳۷). مطالعات حیوانی نشان داده اند کورکومین در مقادیر کم، آنزیم مونوآمین اکسیداز A (MAO-A) را در مغز مهار کرده و باعث افزایش غلظت سروتونین و نورآدرنالین و در مقادیر بالا باعث مهار متابولیسم دوپامین از طریق مهار آنزیم MAO-B می شود (۳۸). مطالعات بیوشیمیایی نیز نشان داده اند که کورکومین باعث افزایش قابل توجه سطح سروتونین و نورآدرنالین در هر دو قشر فرونتال و هیپوکامپ شده است (۳۹). به عنوان مثال تجویز سیستمیک کورکومین و تترا هیدروکورکومین در موش باعث مهار کاهش دوپامین و ۴،۳ دی هیدروکسی فنیل استیک اسید ناشی از تجویز متیل فنیل تتراهیدروپیریدین (MPTP) می شود. این اثر ممکن است به دلیل مهار فعالیت آنزیم MAO-B در مدل بیماری پارکینسونی ناشی از MPTP بوده و نشان دهنده عملکرد حفاظت عصبی کورکومین باشد (۴۰). در مطالعه ای دیگر که به بررسی تأثیر درمانی احتمالی

مطالعات متعدد نشان داده اند که افراد مبتلا به اختلال یا ضعف یادگیری و حافظه در طولانی مدت در معرض خطر ابتلا به مراحل پیشرفته تر از جمله اختلالات شناختی و زوال عقل یا دمانس قرار می گیرند (۲۱).

صانعی و صابری دمنه (۲۰۱۹) با مرور سیستماتیک ۲۴ مطالعه اظهار کردند کورکومین تأثیرات سودمندی بر حافظه کوتاه مدت و بلند مدت (Long term and short term memory)، حافظه کاری (Working memory)، حافظه رویدادی (Episodic memory)، حافظه مکانی (Spatial memory) و حافظه احترازی (Avoidance memory) دارد (۲۲).

در مطالعه ای نشان داده شده است که عصاره کورکومین در برابر اختلال حافظه ناشی از د-گالاکتوز در موش های پیر نقش محافظتی دارد (۲۳). همچنین مطالعات نشان داده اند که کورکومین باعث مهار فعالیت استیل کولین استراز در موش های پیر (۲۴، ۲۵)، موش های مبتلا به آلزایمر (۲۶) و موش های تحت استرس مزمن می شود (۲۷). از طرف دیگر سایر مطالعات پیشنهاد کرده اند که اثرات محافظتی کورکومین بر اختلال حافظه از طریق پیشگیری از استرس اکسیداتیو می باشد و کورکومین به طور معنی داری با کاهش پراکسیداسیون لیپید، اختلال شناختی ناشی از کلشی سین را در موش بهبود می بخشد (۲۸). علاوه بر این، کورکومین باعث کاهش اختلال شناختی ناشی از اتانول از طریق مهار مسیر اکسید نیتریک سنتاز / اکسید نیتریک (nNOS/NO) می شود (۲۹). کورکومین همچنین اثرات محافظت نورونی در برابر سمیت عصبی ناشی از اتانول، آلومینیوم و آهن در جوندگان دارد (۳۰، ۳۱). مطالعه دیگری نشان داد مصرف خوراکی کورکومین عملکرد حافظه را بطور قابل توجهی در مدل اختلال حافظه ناشی از اسید اوکادیک (Okadaic acid) با استفاده از ماز آبی موریس (Morris water maze) و آزمون مهار احترازی غیرفعال (Passive avoidance test) بهبود می بخشد (۳۲).

نتایج مطالعات انجام شده در جوندگان (بدون القای اختلال حافظه) نشان داده است که دوزهای معینی از کورکومین باعث بهبود عملکرد حافظه می شود (۳۳، ۳۴). با این حال نتایج حاصل از برخی مطالعات نشان داده اند که در صورت عدم وجود اختلال حافظه، تأثیر



شکل ۱- خلاصه ای از مکانیسم های بیولوژیک و فارماکولوژیک دخیل در اثربخشی کورکومین بر محافظت عصبی

گیرنده‌های گلوتامات از نوع NMDA (N-methyl-D-aspartate) و افزایش بیش از حد کلسیم و تشکیل رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود که خود این امر می‌تواند باعث اختلال در هموستاز کلسیم شده و مسیری برای آپوپتوز ذاتی به وجود آورد (۴۶، ۴۷). مشاهده شده است که مولکول‌های چسبندگی القاشده با (Tumor Inter-cellular Adhesion Molecule-1) ICAM-1 و (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) VCAM-1 به مشتقات د-متیله شده کورکومین حساس هستند که این نوید بخش اثرات ضد التهابی و محافظت کننده عصبی کورکومین در سمیت عصبی ناشی از گلوتامات است (۴۸). با این حال مطالعات نشان داده است که اگرچه کورکومین در کاهش گونه‌های اکسیژن فعال سلول ناشی از افزایش سطح گلوتامات نقش مؤثری دارد اما مشاهدات حاکی از آن است که در کاهش تراز کلسیم داخل سلولی ناشی از سمیت عصبی تأثیری ندارد (۴۹). از طرفی دیگر در مطالعه‌ای به بررسی اثر کورکومین بر فراموشی و اختلال در حافظه ایجاد شده توسط یک پروتئین ویروسی به نام gp120 در هیپوکامپ موش صحرائی پرداخته شد. این پروتئین ویروسی می‌تواند باعث آزادسازی نوروتوکسین‌های سلولی مانند گلوتامات، سیتوکین‌های التهابی و کموکین‌ها در سلول‌های عصبی

کورکومین در برابر آسیب هیپوکامپ در مدل پارکینسونی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) پرداخته شد، نتایج نشان داد تظاهرات رفتاری موش پارکینسونی تحت درمان با کورکومین در آزمون میدان باز (open field) به طور مؤثری بهبود یافته است. علاوه بر این با روش HPLC مشخص شد کورکومین محتویات نوروترانسمیترهای مونوآدرنرژیک مانند دوپامین (DA) و نوراپینفرین (NE) را در بافت هموژن شده هیپوکامپ، افزایش داده است. همچنین در مطالعه ای دیگر نشان داده شد تجویز مقادیر ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم کورکومین می‌تواند کاهش بیان گیرنده های 5-HT<sub>1A</sub> در نواحی CA1 و Dentate gyrus (DG) هیپوکامپ موش‌های تحت استرس مزمن را به طور قابل توجهی بهبود بخشد (۴۱).

### ۲. مهار سمیت عصبی ناشی از گلوتامات و کلسیم

گلوتامات یک نوروترانسمیتر تحریکی در مغز است که غلظت‌های کم آن در نواحی هیپوکامپ و آمیگدال باعث افزایش و تقویت یادگیری و حافظه می‌گردد ولی مقدار زیاد آن باعث تحریک بیش از حد سلول و بروز سمیت عصبی می‌شود (۴۲-۴۵). سمیت عصبی در اینجا به معنای قرار گرفتن بیش از حد سلول عصبی در برابر گلوتامات یا تخریب بیش از حد گیرنده‌های غشایی آن است، که بخشی از آن با واسطه فعال شدن بیش از حد

**جدول ۱- خلاصه ای از مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی بررسی شده در این مقاله در مورد اثرات کورکومین بر اختلالات یادگیری و حافظه**

شماره مرجع	عنوان مطالعه	تاثیر تجویز کورکومین	ابزار بررسی حافظه	مقدار و روش تجویز کورکومین
۲۳	Protective effect of curcumin (Curcuma longa) against d-galactose-induced senescence in mice	کورکومین ۱۵ و ۳۰ mg/kg به صورت زیرجلدی به مدت ۴۲ روز	ماز آبی موریس (Morris Water Maze)، ماز به علاوه ای شکل (Elevated Plus Maze)	بهبود عملکرد شناختی و فعالیت حرکتی، کاهش فعالیت استیل کولین استراز، افزایش اثر محافظتی در مقابل استرس اکسیداتیو در مقایسه با گروه کنترل (D-گالاکتوز) و در نتیجه پتانسیل درمانی کورکومین در برابر پیری ناشی از D-گالاکتوز در موش
۲۴	Curcumin-induced degradation of PKCδ is associated with enhanced dentate NCAM PSA expression and spatial learning in adult and aged Wistar rats	کورکومین ۷۵ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۸ روز	ماز آبی موریس	بهبود یادگیری فضایی و حافظه در موش صحرایی ویستار بزرگسال و پیر
۲۵	The influence of the long-term administration of Curcuma longa extract on learning and spatial memory as well as the concentration of brain neurotransmitters and level of plasma corticosterone in aged rats.	کورکومین ۱۰ و ۵۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۵۶ روز	ماز آبی موریس	افزایش توانایی یادگیری و حافظه فضایی و افزایش تحمل به شرایط استرس، تعدیل فعالیت سیستم سروتونینرژیک مرکزی، کاهش مسمومیت ناشی از گلوتامات و در نتیجه بهبود فرآیندهای تخریب عصبی در هیپوکامپ موش های صحرایی پیر
۲۶	Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice	کورکومین ۲۰۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۴۵ روز	آزمون یادگیری اجتنابی مهاری غیرفعال (Step-avoidance through inhibitory avoidance test)	بهبود توانایی حافظه موش های دچار آلزایمر

شود (۵۰)، در این مطالعه نشان داده شده است که کورکومین به طور قابل توجهی اختلال حافظه مکانی ناشی از gp120 در موش را بهبود می بخشد. با استفاده از تکنیک های ضبط میکروالکتروود خارج سلولی، این مطالعه نشان داد gp120 می تواند LTP (Long-term potentiation) و انعطاف پذیری سیناپسی را در ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی سرکوب کند و کورکومین این اثرات مهاری را معکوس می نماید. همچنین با استفاده از پیروب یون کلسیم (Fura-2 / AM) مشخص شد که کورکومین در برابر اثرات

gp120 در پایانه های عصبی هیپوکامپ مقاومت کرده و غلظت کلسیم را در سیناپتوزوم ها کاهش می دهد به طوری که این اثر با نیمودپین به عنوان یک داروی مهار کننده کانال های کلسیمی نوع L یکسان است (۵۱) و بدین ترتیب از بروز سمیت عصبی ناشی از هجوم کلسیم جلوگیری می کند.

### ۳. افزایش سطح استیل کولین

استیل کولین از جمله نوروترانسمیترهایی است که نقش اساسی در یادگیری و حافظه دارد. تغییر در میزان استیل کولین و یا گیرنده های آن (گیرنده های

جدول ۱- ادامه

شماره مرجع	عنوان مطالعه	تاثیر تجویز کورکومین	ابزار بررسی حافظه	مقدار و روش تجویز کورکومین
۲۷	Piperine potentiates the protective effects of curcumin against chronic unpredictable stress-induced cognitive impairment and oxidative damage in mice	کورکومین ۲۰۰ mg/kg و ۴۰۰ به صورت خوراکی به مدت ۲۸ روز	ماز آبی موریس، ماز به علاوه ای شکل	بهبود عملکرد شناختی و فعالیت حرکتی، کاهش فعالیت استیل کولین استراز، افزایش اثر محافظتی در مقابل استرس اکسیداتیو، کاهش سطح کورتیکوسترون در موش
۲۸	Effect of Curcumin on Intracerebroventricular Colchicine-Induced Cognitive Impairment and Oxidative Stress in Rats	کورکومین ۵ mg/kg و ۵۰ به صورت خوراکی ۲ بار در روز به مدت ۲۵ روز	ماز آبی موریس، ماز به علاوه ای شکل	بهبود اختلال شناختی و نقش محافظتی در برابر اختلال شناختی ناشی از کلشی سین و استرس اکسیداتیو در موش صحرایی
۲۹	Curcumin ameliorates memory deficits via neuronal nitric oxide synthase in aged mice	کورکومین ۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز	آزمون تشخیص شیء جدید ( Novel Object Recognition)، ماز آبی موریس	بهبود اختلال حافظه در موش های پیر با فعال کردن مسیر nNOS/NO
۳۰	Protective effect of curcumin (Curcuma longa), against aluminium toxicity: Possible behavioral and biochemical alterations in rats	کورکومین ۳۰ و ۶۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۴۲ روز	ماز آبی موریس، ماز به علاوه ای شکل	اثرات محافظت نورونی در برابر اختلال عملکرد شناختی و آسیب اکسیداتیو ناشی از آلومینیوم در موش صحرایی
۳۱	Curcumin ameliorates ethanol-induced memory deficits and enhanced brain nitric oxide synthase activity in mice	کورکومین ۴۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی به صورت تک دوز	آزمون تشخیص شیء جدید، آزمون یادگیری اجتنابی مهاری غیرفعال	اثرات محافظت نورونی در برابر اختلال عملکرد شناختی و آسیب اکسیداتیو ناشی از اتانول در موش

کولین می باشد که باعث ایجاد اثرات نامطلوب بر عملکردهای شناختی می شود. مطالعات نشان داده است درمان با کورکومین به طور قابل توجهی باعث افزایش بیان استیل کولین ترانسفراز و تنظیم بیان استیل کولین استراز شده و در تعدیل گیرنده های موسکارینی و افزایش استیل کولین نیز نقش دارد (۲۳).

موسکارینی و نیکوتینی) با اختلال شناختی در حیوانات و همچنین در انسان همراه است. مطالعات نشان داده اند که افزایش استیل کولین در هیپوکامپ و یا آمیگدال باعث بهبود حافظه و کاهش آن در هر یک از این نواحی، باعث تخریب حافظه می شود (۵۲-۵۴).  
افزایش میزان استیل کولین استراز و کاهش میزان mRNA مربوط به استیل کولین ترانسفراز، نشان دهنده تخریب سریع استیل کولین و کاهش گیرنده های استیل



جدول ۱- ادامه

شماره مرجع	عنوان مطالعه	تاثیر تجویز کورکومین	ابزار بررسی حافظه	مقدار و روش تجویز کورکومین
۳۲	Effects of curcumin (Curcuma longa) on learning and spatial memory as well as cell proliferation and neuroblast differentiation in adult and aged mice by upregulating brain-derived neurotrophic factor and CREB signaling	کورکومین به ۳۰۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۲۱ روز	ماز آبی موریس	بهبود اختلال شناختی ناشی از D-گالاکتوز از طریق فعال کردن سیگنالینگ CREB در شکنج دنداندار هیپوکامپ موش
۳۳	Adaptogenic potential of curcumin in experimental chronic stress and chronic unpredictable stress-induced memory deficits and alterations in functional homeostasis	کورکومین به ۲۵ و ۵۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۱۰ روز	ماز به علاوه ای شکل	بهبود اختلال شناختی ناشی از استرس های غیرقابل پیش بینی و مزمن، اثرات آنتی اکسیدانی و کاهش ترشح کورتیکواسترون
۳۴	Pretreatment with curcumin attenuates anxiety while strengthens memory performance after one short stress experience in male rats	کورکومین به ۲۰۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۷ روز	ماز آبی موریس، ماز به علاوه ای شکل	درمان اضطراب ناشی از استرس حاد و تقویت عملکرد حافظه در موش صحرایی
۵۵	Curcumin reverses impaired cognition and neuronal plasticity induced by chronic stress.	کورکومین به ۱۰،۵ mg/kg و ۲۰ به صورت خوراکی به مدت ۲۱ روز	ماز آبی موریس	بهبود اختلالات یادگیری و حافظه ناشی از استرس، اثر محافظت عصبی با کاهش سطح کورتیکواسترون، تنظیم سطح گیرنده های pCaMKII و گلوتامات
۷۳	The effect of curcumin on short-term spatial memory and passive avoidance learning and memory in diabetic rats and evaluation of the role of lipid peroxidation	کورکومین به ۵۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۳۵ روز	آزمون یادگیری اجتنابی مهارتی غیرفعال، ماز Y شکل	بهبود مراحل تثبیت و به یادآوری در حافظه مهارتی اجتنابی و حافظه فضایی کوتاه مدت در موش های صحرایی دیابتی شده ناشی از استرپتوزوتوسین
۷۵	Effect of curcumin on brain insulin receptors and memory functions in STZ (ICV) induced dementia model of rat	کورکومین به ۲۰۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۲ روز	ماز آبی موریس	بهبود نقص حافظه و تنظیم سطح گیرنده های انسولینی هیپوکامپ موش های صحرایی دیابتی شده ناشی از استرپتوزوتوسین، اثر آنتی کولین استراز و فعالیت آنتی اکسیدانی

پروتئین های کوچکی تشکیل شده اند که در زنده ماندن و رشد سلول های عصبی و همچنین تمایز سلول های عصبی نابالغ و بالغ موثرند (۵۵-۵۸). گزارش شده است که BDNF از طریق تأثیر مستقیم بر انواع مسیرهای یادگیری در جوندگان، ارتباط نزدیکی با یادگیری و

**ب: کورکومین و نقش آن در مسیرهای پیام رسانی (سیگنالینگ) رشد عصبی (نوروتروفیک) و محافظت عصبی (نوروپروتکتیو)**  
فاکتورهای نوروتروفیک (NTFs) به ویژه فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF)، از

تنوع زیادی از فرآیندهای سلولی مانند رشد، بقا و شکل‌پذیری سلول‌های عصبی را در پی دارد (۶۶). فعال شدن مسیره‌های پیام‌رسانی ERK منجر به فسفوریلاسیون CREB به عنوان یک واسطه اصلی عملکرد، بقا و تمایز سلول می‌شود. علاوه بر این، فعال شدن CREB به نوبه خود منجر به افزایش بیان ژن BDNF می‌شود (۶۷). Zhang و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که تراز پروتئین‌های ERK فسفریله شده در آمیگدال در حیوانات تحت درمان با کورکومین به سرعت افزایش می‌یابد. این یافته که تقویت بیان BDNF توسط کورکومین با افزودن یک مهارکننده خاص از مسیر پیام‌رسانی MAPK/ERK تضعیف می‌شود، دلالت بر این دارد که برای ایجاد اثر نوروتروفیک ناشی از کورکومین در آمیگدال، ممکن است یک مسیر پیام‌رسانی مجزا از پایین دست ERK وجود داشته باشد (۶۸).

### ج: کورکومین و اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی

۱- القای آنزیم‌های گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD)

گلوکوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز مهم‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هستند که در برابر گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species) ROS نقش محافظتی دارند.

کورکومین آنزیم‌های GPx و SOD را فعال و به این ترتیب اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را اعمال می‌نماید (۴۹، ۶۹). در مطالعه‌ای تأثیر کورکومین بر پانکراس موش‌های دریافت‌کننده متیل‌جیوه بررسی شد. نتایج حاصل شامل افزایش فعالیت SOD و GPx و کاهش تجمع رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن در پی تجویز کورکومین بود. همچنین از نظر بافت‌شناسی در گروه دریافت‌کننده متیل‌جیوه سلول‌های جزایر لانگرهانس پانکراس دچار آسیب و نکروزه شدند، در حالی که در گروه تحت درمان با کورکومین سلول‌های آسینی (acini) و سلول‌های بتا (β) ترمیم یافتند. تغییرات مورفولوژی ایجاد شده در بافت پانکراس موش‌های تحت درمان با کورکومین، نشان‌دهنده تأثیر محافظتی آن در برابر رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن می‌باشد (۷۰).

حافظه دارد (۵۹، ۶۰). در پی‌ری طبیعی و افزایش شرایط استرس اکسیداتیو، عملکرد حافظه به دلیل کاهش در BDNF، کاهش می‌یابد و از طرف دیگر، افزایش BDNF باعث بهبود اختلال در یادگیری و حافظه می‌شود (۶۱). همچنین مطالعات نشان می‌دهند که کورکومین با تقویت سنتز هورمون رشد عصبی BDNF، منجر به رشد سلول‌های هیپوکامپ می‌شود (۵۵). گزارش شده است که کورکومین سطح مونوآمین‌ها از جمله سروتونین، نورآدرنالین و دوپامین را در موش‌های تحت شرایط استرس افزایش داده و به سطح طبیعی باز می‌گرداند (۳۸، ۶۲). فعال‌سازی سروتونین همراه با تولید cAMP و فعال‌سازی CREB (cAMP Response Element-Binding protein) می‌تواند سبب القای رونویسی از ژن BDNF شود (۵۶). افزایش BDNF با مهار آسیب عصبی و تحریک عصب‌زایی (نوروزن) و بقای سلول نقش مهمی در رشد مغز و انعطاف‌پذیری سیناپسی دارد (۶۳). پیام‌رسانی (سیگنالینگ) BDNF/tyrosine kinase B مجدداً منجر به فسفوریلاسیون و فعال شدن فاکتورهای رونویسی مانند CREB می‌شود که بیان ژن و تغییرات سیناپسی طولانی مدت را در پی دارد (۵۷). در مطالعه‌ای مشاهده شد که تجویز کورکومین به طور قابل توجهی میزان بیان BDNF و CREB فسفریله و سطح فعالیت آن را در شکنج دندانه‌ای (Dentate Gyrus) افزایش می‌دهد (۶۴). در یک مطالعه دیگر نیز نشان داده شد مصرف کورکومین در موش صحرایی باعث افزایش عصب‌زایی هیپوکامپ از طریق تنظیم و فعال کردن BDNF و گیرنده‌های 5-HT<sub>1A</sub> می‌شود (۵۸، ۶۵). کورکومین با فعال کردن BDNF، سلول‌های عصبی را از استرس مزمن و تحریک بیش از حد گلوتامات محافظت می‌کند (۶۴، ۶۵). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد تجویز درازمدت کورکومین موجب افزایش پایدار سطح BDNF در آمیگدال و افزایش فسفوریلاسیون ERK (Extracellular signal-regulated kinases) می‌شود. از طرف دیگر، مهار انتخابی ERK باعث کاهش بیان BDNF افزایش یافته ناشی از تجویز کورکومین در آمیگدال می‌شود (۶۶). مشخص شده است که فسفوریلاسیون ERK1/2 مجموعه‌ای از آبشارهای پیام‌رسانی پروتئینی را فعال می‌کند که به نوبه خود

(LPS)، موش‌ها به مدت ۷ روز قبل از تزریق LPS با کورکومین به صورت خوراکی تحت درمان قرار گرفتند. نتایج نشان داد کورکومین توانسته به طور قابل توجهی باعث کاهش میزان MDA و افزایش میزان GSH در موش‌های تحت درمان با کورکومین شود (۷۴). همچنین گزارش شده است که در مدل موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین (STZ)، کورکومین توانسته به طور معنی داری نقص حافظه ناشی از استرپتوزوسین را بازیابی کند. همچنین در گروه تحت درمان با STZ افزایش میزان MDA و کاهش میزان GSH در هیپوکامپ و قشر مغز مشاهده شد که نشان دهنده وضعیت استرس اکسیداتیو است و کورکومین توانست آن را بهبود بخشد و میزان MDA را کاهش دهد (۷۵).

### ۳- شلات یون‌های فلزی

یون‌های دوظرفیتی به ویژه آهن و مس در واکنش با  $H_2O_2$  رادیکال آزاد هیدروکسیل را تولید می‌کنند. رادیکال هیدروکسیل مضرترین ROS برای سلول‌های عصبی است. این واکنش که واکنش فنتون نام دارد از معروف ترین مسیرهای تولید ROS می‌باشد. بنابراین مکانیسم دیگری که از طریق آن کورکومین می‌تواند تأثیر خود را به عنوان یک آنتی اکسیدان اعمال نماید در برخورد با یون‌های فلزی دو ظرفیتی مانند آهن، سرب و کادمیوم و شلات آنها است. در مطالعه‌ای نورونهای قشر مغز در موش صحرایی ابتدا با کورکومین تیمار شدند و در پی آن و به منظور القای استرس اکسیداتیو در معرض مس ( $Cu^{2+}$ ) قرار گرفتند. نتایج نشان داد کورکومین به صورت وابسته به دوز باعث کاهش میزان ROS و  $H_2O_2$  می‌شود و در نتیجه استرس اکسیداتیو را مهار می‌کند (۷۶). نویسندگان اظهار داشتند که اثرات آنتی اکسیدانی کورکومین از آپوپتوز ناشی از  $Cu^{2+}$  جلوگیری می‌کند. مشخص شده است که کورکومین با به اشتراک گذاری الکترون، کمپلکس مس- کورکومین تشکیل می‌دهد و بنابراین کورکومین با مهار فعالیت‌های ROS و شلات کردن یون‌های فلزی اثر محافظتی خود را اعمال می‌کند (۷۷). هم چنین در سلول‌های تحت درمان با کورکومین که در معرض آهن ( $Fe^{2+}$ ) قرار گرفتند، کورکومین توانست از این سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از

در مطالعه‌ای دیگر موش‌ها به صورت داخل صفاقی با کورکومین و نیکوتین تحت بررسی قرار گرفتند. نتایج این پژوهش نشان داد نیکوتین فعالیت SOD، GPx و گلوکاتیون ردوکتاز (GR) را در هیپوکامپ کاهش می‌دهد. در مقابل، دوزهای مختلف کورکومین باعث کاهش ضایعات ناشی از نیکوتین، استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود. کورکومین به صورت وابسته به دوز از افزایش MDA و کاهش GSH جلوگیری کرده و منجر به افزایش فعالیت آنزیم‌های SOD، GPx و GR می‌شود که نشان دهنده اثرات آنتی اکسیدانی این ماده می‌باشد (۷۱).

### ۲- مهار پراکسیداسیون لیپیدها

پراکسیداسیون لیپید (دژنراسیون اکسیداتیو چربی‌ها) یک فرآیند واکنشی زنجیروار از رادیکال‌های آزاد است که در سیستم‌های بیولوژیکی ممکن است متعاقب فعالیت‌های غیرآنزیمی و یا آنزیمی به منظور تولید واسطه‌های التهابی انجام شود (۷۲). محصولات نهایی پراکسیداسیون لیپیدی شامل مالون دی‌آلدئید (MDA) و ۴-هیدروکسی نانانات (HNE) است که در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های انسان نقش دارند (۴۹).

نتایج حاصل از مطالعات نشان داده است تجویز کورکومین با دوز بالا در حیوانات دیابتی میزان MDA، به عنوان یکی از شاخص‌های بارز پراکسیداسیون لیپیدی را در هیپوکامپ کاهش داده است.

بررسی یادگیری و حافظه با استفاده از آزمون‌های رفتاری در موش‌های دیابتی نشان داده است تجویز درازمدت کورکومین با دوز بالا موجب بهبودی یادگیری و حافظه در آزمون احترازی غیرفعال و همچنین باعث بهبودی حافظه فضایی با استفاده از آزمون ماز (Y-Y Maze) شده است (۷۳)؛ از آنجا که کورکومین قادر است بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب و پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مغز را کاهش دهد و با توجه به اینکه تشدید اکسیداسیون چنین موادی می‌تواند بخشی از اختلال یادگیری و حافظه را در موش‌های دیابتی توجیه کند، لذا بخشی از اثر سودمند کورکومین در دوز بالا بر یادگیری و حافظه را می‌توان به مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب نسبت داد (۴۸) در مطالعه‌ای به منظور بررسی اثرات پیشگیری کننده کورکومین در مدل التهاب عصبی ایجاد شده توسط لیپوپلی ساکارید

آمیگدال به عنوان مناطق اصلی مغزی دخیل در فرآیند شکل‌گیری حافظه این مناطق از مغز همراه باشد، در حالی که ممکن است کورکومین موجب تعدیل غلظت متوسط NO با فعال‌سازی سنتز آن شود (۲۹). بنابراین، فعال‌سازی مسیر nNOS/NO توسط کورکومین می‌تواند در بهبود اختلالات حافظه مرتبط با سن نقش داشته باشد. در حمایت از این فرضیه Yu و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند تجویز مهارکننده اختصاصی nNOS (7-NI) به میزان قابل توجهی بیان و فعالیت nNOS و NO را در PFC، هیپوکامپ و آمیگدال موش‌های تحت تیمار با کورکومین کاهش می‌دهد و به‌طور قابل ملاحظه‌ای مانع عملکرد کورکومین در بهبود حافظه می‌شود. به علاوه کاهش تشکیل پراکسی نیتريت با مهار iNOS و همچنین دفع پراکسی نیتريت ممکن است مکانیسم اصلی کورکومین در محافظت سلول عصبی در آسیب سلول عصبی ناشی از ایسکمی مغزی باشد (۸۲). این آنتی‌اکسیدان پلی‌فنولیک، می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کرده و اثرات محافظتی را در برابر آسیب ایسکمی مغزی اعمال کند و از آسیب‌های سد خونی-مغزی، ادم مغزی، اختلالات خون‌رسانی مغز و تغییرات بافتی و شیمیایی سیستم عصبی مرکزی جلوگیری نماید (۲۹، ۸۲).

#### ۵- اثرات ضد التهابی و مهار استرس اکسیداتیو

در فرایندهای پاتولوژیک، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن می‌توانند آبشار پیام‌رسانی داخل سلولی را فعال و در نتیجه بیان ژن‌های التهابی را تقویت کنند. از سوی دیگر سلول‌های التهابی گونه‌های واکنشی فعال را در محل التهاب آزاد می‌کنند که منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود و این نشان دهنده رابطه بین استرس اکسیداتیو و التهاب است (۸۳). افزایش استرس اکسیداتیو باعث اکسیداسیون چربی، پروتئین و آسیب به اجزای داخل سلولی مانند میتوکندری می‌شود. رادیکال‌های آزاد مستقیماً به میتوکندری آسیب رسانده و باعث تغییر غشای داخلی و پروتئین‌های دخیل در زنجیره انتقال الکترونی می‌شوند. پتانسیل غشای میتوکندری به دلیل باز شدن منافذ انتقال توسط رادیکال‌های آزاد مختل می‌شود که متعاقب آن آزاد سازی سیتوکروم C و هجوم یون‌های کلسیم به سیتوزول و قطعه قطعه شدن DNA رخ می‌دهد.

مواجهه با آهن محافظت کند (۷۸). در مطالعه ای این فرضیه مطرح شد که شلات‌کننده های آهن باعث کاهش بیان mRNA فریتین می‌شوند. برای بررسی این فرضیه، تأثیر کورکومین در فعال کردن پروتئین‌های تنظیم‌کننده آهن (IRPs) و میزان بیان گیرنده ترانسفرین ۱ (که در شرایط کمبود آهن در کبد بیان می‌شود) بررسی شد. نتایج این مطالعه حاکی از افزایش گیرنده های ترانسفرین ۱ و IRP فعال، به عنوان شاخص‌های کاهش آهن در پاسخ به کورکومین بود. به علاوه موش‌هایی که از رژیم غذایی همراه با کورکومین تغذیه می‌شوند، کاهش سطح پروتئین فریتین در کبد را نشان می‌دهند. این نتایج نشان می‌دهد کورکومین به عنوان یک شلات‌کننده آهن عمل می‌کند (۷۹).

در مورد سایر یون‌های فلزی نیز مطالعات نشان داده است کورکومین در برابر صدمات ناشی از سرب در سلول‌های هیپوکامپ موش و همچنین پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از سرب و کادمیوم در مغز موش صحرایی، از طریق تشکیل شلات با فلزات مذکور اثر محافظتی خود را اعمال می‌کند، بنابراین باعث کاهش سمیت عصبی آن‌ها می‌شود (۴۹، ۸۰).

#### ۴- تأثیر بر رادیکال پراکسی نیتريت (ONOO<sup>-</sup>)

مطالعات انجام شده نشان داده است که افزایش نیتريك اکساید (NO) و فعال کردن مسیر پیام‌رسانی (سیگنالینگ) nNOS/NO در هیپوکامپ موش، حافظه را بهبود می‌بخشد در حالیکه مهار آن توسط مهارکننده های اختصاصی nNOS حافظه را کاهش می‌دهد (۴۳، ۸۱).

شواهد عصبی، شیمیایی و رفتاری نشان می‌دهد که پیش‌تیمار موش با کورکومین باعث افزایش معنی‌دار فعالیت مسیر nNOS/NO در پری‌فرونتال کورتکس (PFC)، آمیگدال و هیپوکامپ شده و بنابراین حافظه را در حیوان بهبود می‌بخشد. از طرف دیگر ۷- نیتروآیندازول (7-NI)، که یک مهارکننده اختصاصی nNOS است، تأثیر کورکومین بر بهبود حافظه بلند مدت را کاهش می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهند که پیام‌رسانی nNOS/NO در اثرات محافظتی کورکومین بر حافظه در موش‌های مسن نقش دارد (۲۹). مطالعات نشان می‌دهند اختلال حافظه ناشی از پیری ممکن است با کاهش تولید NO در PFC، هیپوکامپ و

کارآزمایی‌های بالینی اثبات شود تا بتوان آن را برای بهبود یادگیری و حافظه توصیه کرد.

## References

1. Monroy A, Lithgow GJ, Alavez S. Curcumin and neurodegenerative diseases. *BioFactors*. 2013;39(1):122-32.
2. Prasad S, Aggarwal BB. Turmeric, the Golden Spice. *Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects*. 2nd edition. 2011:263-88.
3. Salehi B, Stojanović-Radić Z, Matejić J, Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Martins N, et al. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *Eur J Med Chem*. 2019;163:527-45.
4. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: The Indian Solid Gold. In: Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S, editors. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Boston, MA: Springer US; 2007. p. 1-75.
5. Ahmadi A, Shadifar M, Ataee R, Vaillancourt C, Ataie A, Oufkir T, et al. The Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Antagonist Ritanserin Induces Apoptosis in Human Colorectal Cancer and Acts in Synergy with Curcumin. *Int Biol Biomed J*. 2015;1.
6. Ataee R, Ahmadi A, Shadifar M, Ataie A, Vaillancourt C, Jafari-Sabet M, et al. Apoptosis is induced by curcumin in synergism with 5FU in human colorectal cancer cell line. *Sci-Afric J Sci Issues. Res Essays*. 2014;2:147-50.
7. Jagtap S, Meganathan K, Wagh V, Winkler J, Hescheler J, Sachinidis A. Chemoprotective mechanism of the natural compounds, epigallocatechin-3-O-gallate, quercetin and curcumin against cancer and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2009;16(12):1451-62.
8. Alappat L, Awad AB. Curcumin and obesity: evidence and mechanisms. *Nutr Rev*. 2010;68(12):729-38.
9. El-Agamy DS. Comparative effects of curcumin and resveratrol on aflatoxin B<sub>1</sub>-induced liver injury in rats. *Arch Toxicol*. 2010;84(5):389-96.
10. Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Kuscuoglu N, Wilson J, McCaffrey G, et al. Efficacy and mechanism of action of turmeric supplements in the treatment of experimental arthritis. *Arthritis Rheuma*. 2006;54(11):3452-64.
11. Pallauf K, Rimbach G. Autophagy, polyphenols and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):237-52.
12. Lopresti AL, Maes M, Meddens MJM, Maker GL, Arnoldussen E, Drummond PD. Curcumin and major depression: A randomised, double-

افزایش کلسیم داخل سلول موجب برهم خوردن هموستاز کلسیم، افزایش تشکیل رادیکال آزاد و فعال شدن مسیر آپوپتوز ذاتی می شود (۴۹). از طرفی دیگر عامل هسته‌ای NF- $\kappa$ B که نقش مهمی در مسیره‌های پیام‌رسانی بیماری‌های التهابی بازی می‌کند به صورت غیرفعال در سیتوپلاسم سلولی وجود دارد که به دنبال فعال شدن آبشارهای کینازی التهابی فعال می‌شود (۸۴). کورکومین به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان و ضد التهاب قوی با مهار فعال سازی NF- $\kappa$ B اثر ضد التهابی خود را اعمال می‌نماید. کورکومین همچنین باعث کاهش و تعدیل آنزیم COX-2، سیتوکین‌های مختلف التهابی مانند TNF $\alpha$ ، IL-1، IL-6، IL-8 و اینترفرون  $\gamma$  می‌شود (۸۵). همچنین مشاهده شده است میکروگلیا به عنوان سلول‌های اصلی ایمنی در CNS به منظور تنظیم هموستاز و مبارزه با عوامل بیماری‌زا، می‌تواند سیتوکین‌های التهابی تولید کند. تولید بیش از حد سیتوکین‌های التهابی می‌تواند منجر به التهاب عصبی، آسیب عصبی و مرگ شود. علاوه بر این، التهاب عصبی اولین قدم اصلی در بیماری‌های فرساینده عصبی (نورودژنراتیو) است. کورکومین از طریق مهار فعال سازی میکروگلیا تولید فاکتور التهابی را مهار و کاهش می‌دهد (۸۶).

## نتیجه‌گیری

شواهد کافی وجود دارد که نشان می‌دهد کورکومین می‌تواند در بهبود بیماری‌های عصبی از جمله آلزایمر، افسردگی و پارکینسون نقش مؤثری ایفا کند. همچنین مطالعات فراوانی نشان داده‌اند که کورکومین به طور چشمگیری در بهبود یادگیری و حافظه در مدل‌های مختلف آزمایشگاهی تأثیر دارد و می‌تواند در این زمینه نقش پیشگیرانه و درمانی داشته باشد. این امر می‌تواند به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی شناخته شده آن و همچنین نتیجه تعدیل نوروترانسمیترها و یا تنظیم هموستاز پروتئین‌های دخیل در مسیره‌های پیام‌رسانی باشد.

اگرچه با توجه به نتایج مطالعات آزمایشگاهی و آزمایش‌های بالینی، مصرف کورکومین ایمن به نظر می‌رسد با این حال لازم است اثربخشی و ایمنی کورکومین در استفاده کوتاه مدت و طولانی مدت آن در

- blind, placebo-controlled trial investigating the potential of peripheral biomarkers to predict treatment response and antidepressant mechanisms of change. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(1):38-50.
13. Baum L, Lam CWK, Cheung SK-K, Kwok T, Lui V, Tsoh J, et al. Six-Month Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Pilot Clinical Trial of Curcumin in Patients With Alzheimer Disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(1):110-3.
  14. Hamaguchi T, Ono K, Murase A, Yamada M. Phenolic Compounds Prevent Alzheimer's Pathology through Different Effects on the Amyloid- $\beta$  Aggregation Pathway. *Am J Pathol.* 2009;175(6):2557-65.
  15. Yang F, Lim G, Begum A, Ubeda O, Simmons M, Ambegaokar S, et al. Curcumin Inhibits Formation of Amyloid Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo. *J Biol Chem.* 2005;280:5892-901.
  16. Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, Hyman BT, Bacskaï BJ. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem.* 2007;102(4):1095-104.
  17. Pan R, Qiu S, Lu D-x, Dong J. Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chinese Med J.* 2008;121(19)
  18. Stern SA, Alberini CM. Mechanisms of memory enhancement. *Syst Biol Med.* 2013;5(1):37-53.
  19. Blackburn DJ, Wakefield S, Shanks MF, Harkness K, Reuber M, Venneri A. Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: a review of the possible causes of loss of memory efficiency. *Br Med Bull.* 2014;112(1):71-81.
  20. Kizilbash AH, Vanderploeg RD, Curtiss G. The effects of depression and anxiety on memory performance. *Arch Clin Neuropsychol.* 2002;17(1):57-67.
  21. Mitchell A, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(6):439-51.
  22. Sanei M, Saberi-Demneh A. Effect of curcumin on memory impairment: a systematic review. *Phytomedicine.* 2019;52:98-106.
  23. Kumar A, Prakash A, Dogra S. Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*) against D-galactose-induced senescence in mice. *Journal of Asian natural products research.* 2011;13(01):42-55.
  24. Conboy L, Foley AG, O'Boyle NM, Lawlor M, Gallagher HC, Murphy KJ, et al. Curcumin-induced degradation of PKC $\delta$  is associated with enhanced dentate NCAM PSA expression and spatial learning in adult and aged Wistar rats. *Biochemical pharmacology.* 2009;77(7):1254-65.
  25. Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Lehner M, Skórzewska A, Turzyńska D, et al. The influence of the long-term administration of *Curcuma longa* extract on learning and spatial memory as well as the concentration of brain neurotransmitters and level of plasma corticosterone in aged rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2010;95(3):351-8.
  26. Rui P, Sheng Q, Lu D-x, Jun D. Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chinese medical journal.* 2008;121(9):832-9.
  27. Rinwa P, Kumar A. Piperine potentiates the protective effects of curcumin against chronic unpredictable stress-induced cognitive impairment and oxidative damage in mice. *Brain research.* 2012;1488:38-50.
  28. Kumar A, Naidu PS, Seghal N, Padi SSV. Effect of Curcumin on Intracerebroventricular Colchicine-Induced Cognitive Impairment and Oxidative Stress in Rats. *Journal of Medicinal Food.* 2007;10(3):486-94.
  29. Yu SY, Zhang M, Luo J, Zhang L, Shao Y, Li G. Curcumin ameliorates memory deficits via neuronal nitric oxide synthase in aged mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2013;45:47-53.
  30. Kumar A, Dogra S, Prakash A. Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminium toxicity: Possible behavioral and biochemical alterations in rats. *Behavioural brain research.* 2009;205(2):384-90.
  31. Yu SY, Gao R, Zhang L, Luo J, Jiang H, Wang S. Curcumin ameliorates ethanol-induced memory deficits and enhanced brain nitric oxide synthase activity in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2013;44:210-6.
  32. Nam SM, Choi JH, Yoo DY, Kim W, Jung HY, Kim JW, et al. Effects of curcumin (*Curcuma longa*) on learning and spatial memory as well as cell proliferation and neuroblast differentiation in adult and aged mice by upregulating brain-derived neurotrophic factor and CREB signaling. *Journal of medicinal food.* 2014;17(6):641-9.
  33. Bhatia N, Jaggi AS, Singh N, Anand P, Dhawan R. Adaptogenic potential of curcumin in experimental chronic stress and chronic unpredictable stress-induced memory deficits and alterations in functional homeostasis. *Journal of natural medicines.* 2011;65(3-4):532-43.

34. Haider S, Naqvi F, Batool Z, Tabassum S, Sadir S, Liaquat L, et al. Pretreatment with curcumin attenuates anxiety while strengthens memory performance after one short stress experience in male rats. *Brain research bulletin*. 2015;115:1-8.
35. Alijanpour S, Rezayof A, Zarrindast MR. Dorsal hippocampal cannabinoid CB1 receptors mediate the interactive effects of nicotine and ethanol on passive avoidance learning in mice. *Addiction biology*. 2013;18(2):241-51.
36. Jafari-Sabet M, Banafshe HR, Khodadadnejad M-A. Modulation of muscimol state-dependent memory by  $\alpha$ 2-adrenoceptors of the dorsal hippocampal area. *European Journal of Pharmacology*. 2013;710(1):92-9.
37. Rezayof A, Amini R, Rassouli Y, Zarrindast M-R. Influence of nitric oxide on morphine-induced amnesia and interactions with dopaminergic receptor agents. *Physiology & Behavior*. 2006;88(1):124-31.
38. Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology*. 2008;201(3):435.
39. Xu Y, Ku B-S, Yao H-Y, Lin Y-H, Ma X, Zhang Y-H, et al. Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy models of depression in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2005;82(1):200-6.
40. Ratajczak P, Kus K, Jarmuszkievicz Z, Woźniak A, Cichocki M, Nowakowska E. Influence of aripiprazole and olanzapine on behavioral dysfunctions of adolescent rats exposed to stress in perinatal period. *Pharmacological Reports*. 2013;65(1):30-43.
41. Xu Y, Ku B, Cui L, Li X, Barish PA, Foster TC, et al. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Research*. 2007;1162:9-18.
42. Jafari-Sabet M. NMDA receptor blockers prevents the facilitatory effects of post-training intra-dorsal hippocampal NMDA and physostigmine on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Behav Brain Res*. 2006;169(1):120-7.
43. Jafari-Sabet M, Amiri S, Ataee R. Cross state-dependency of learning between tramadol and MK-801 in the mouse dorsal hippocampus: involvement of nitric oxide (NO) signaling pathway. *Psychopharmacology*. 2018;235(7):1987-99.
44. Jafari-Sabet M, Mofidi H, Attarian-Khosroshahi M-S. NMDA receptors in the dorsal hippocampal area are involved in tramadol state-dependent memory of passive avoidance learning in mice. *Canad J Physiol Pharmacol*. 2017;96(1):45-50.
45. Jafari-Sabet M. NMDA receptor antagonists antagonize the facilitatory effects of post-training intra-basolateral amygdala NMDA and physostigmine on passive avoidance learning. *Eur J Pharmacol*. 2006;529(1-3):122-8.
46. Louboutin J, Agrawal L, Reyes B, Van Bockstaele E, Strayer D. Protecting neurons from HIV-1 gp120-induced oxidant stress using both localized intracerebral and generalized intraventricular administration of antioxidant enzymes delivered by SV40-derived vectors. *Gene Ther*. 2007;14(23):1650-61.
47. S Silverstein P, Shah A, Weemhoff J, Kumar S, P Singh D, Kumar A. HIV-1 gp120 and drugs of abuse: interactions in the central nervous system. *Curr HIV Res*. 2012;10(5):369-83.
48. Khanna S, Park H-A, Sen CK, Golakoti T, Sengupta K, Venkateswarlu S, et al. Neuroprotective and antiinflammatory properties of a novel demethylated curcuminoid. *Antioxid & Redox Signal*. 2009;11(3):449-68.
49. Villar VM, Soria JM. Neuroprotective actions of curcumin. *Novel Aspects Neuroprotect Trivandrum: Res Signpost*. 2010:3-47.
50. Xiong H, Zeng YC, Lewis T, Zheng J, Persidsky Y, Gendelman HE. HIV-1 infected mononuclear phagocyte secretory products affect neuronal physiology leading to cellular demise: relevance for HIV-1-associated dementia. *J Neurovirol*. 2000;6(1):S14.
51. Shen LL, Jiang ML, Liu SS, Cai MC, Hong ZQ, Lin LQ, et al. Curcumin improves synaptic plasticity impairment induced by HIV-1gp120 V3 loop. *Neural Regen Res*. 2015;10(6):925-31.
52. Jafari-Sabet M. Involvement of dorsal hippocampal muscarinic cholinergic receptors on muscimol state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Life Sci*. 2011;88(25-26):1136-41.
53. Jafari-Sabet M, Jafari-Sabet AR, Dizaji-Ghadim A. Tramadol state-dependent memory: involvement of dorsal hippocampal muscarinic acetylcholine receptors. *Behav Pharmacol*. 2016;27(5):470-8.
54. Jafari-Sabet M. NMDA receptor antagonists antagonize the facilitatory effects of post-training intra-basolateral amygdala NMDA and physostigmine on passive avoidance learning. *Eur J Pharmacol*. 2006;529(1-3):122-8.
55. Xu Y, Lin D, Li S, Li G, Shyamala SG, Barish PA, et al. Curcumin reverses impaired cognition and neuronal plasticity induced by chronic stress. *Neuropharmacology*. 2009;57(4):463-71.
56. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2004;27(10):589-94.

57. Yoshii A, Constantine Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev Neurobiol.* 2010;70(5):304-22.
58. Xu Y, Ku B, Tie L, Yao H, Jiang W, Ma X, et al. Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Res.* 2006;1122(1):56-64.
59. Bekinschtein P, Cammarota M, Igaz LM, Bevilaqua LRM, Izquierdo I, Medina JH. Persistence of Long-Term Memory Storage Requires a Late Protein Synthesis- and BDNF-Dependent Phase in the Hippocampus. *Neuron.* 2007;53(2):261-77.
60. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. Reviews: BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist.* 2007;14(2):147-56.
61. Caccamo A, Maldonado MA, Bokov AF, Majumder S, Oddo S. CBP gene transfer increases BDNF levels and ameliorates learning and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceed Natl Acad Sciences.* 2010;107(52):22687.
62. Xia X, Cheng G, Pan Y, Xia ZH, Kong LD. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. *J Ethnopharmacol.* 2007;110(2):356-63.
63. Banasr M, Hery M, Printemps R, Daszuta A. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(3):450-60.
64. Wang R, Li YB, Li YH, Xu Y, Wu HL, Li XJ. Curcumin protects against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons by increasing brain-derived neurotrophic factor level and activating TrkB. *Brain Res.* 2008;1210:84-91.
65. Wang R, Li YH, Xu Y, Li YB, Wu HL, Guo H, et al. Curcumin produces neuroprotective effects via activating brain-derived neurotrophic factor/TrkB-dependent MAPK and PI-3K cascades in rodent cortical neurons. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(1):147-53.
66. Sweatt JD. The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory. *J Neurochem.* 2001;76(1):1-10.
67. Tao X, Finkbeiner S, Arnold DB, Shaywitz AJ, Greenberg ME. Ca<sup>2+</sup> influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron.* 1998;20(4):709-26.
68. Zhang L, Xu T, Wang S, Yu L, Liu D, Zhan R, et al. Curcumin produces antidepressant effects via activating MAPK/ERK-dependent brain-derived neurotrophic factor expression in the amygdala of mice. *Behav Brain Res.* 2012;235(1):67-72.
69. Marchiani A, Rozzo C, Fadda A, Delogu G, Ruzza P. Curcumin and Curcumin-like Molecules: From Spice to Drugs. *Curr Med Chem.* 2014;21(2):204-22.
70. Sudjarwo S, Eraiko K, Wardani G, Koerniasari. Antioxidant activity of curcumin as protector on methylmercury induced pancreas damage in mice. *J Chinese Pharma Sci.* 2017;26:196-201.
71. Motaghinejad M, Motevalian M, Fatima S, Faraji F, Mozaffari S. The Neuroprotective Effect of Curcumin Against Nicotine-Induced Neurotoxicity is Mediated by CREB-BDNF Signaling Pathway. *Neurochem Res.* 2017;42(10):2921-32.
72. Mohajeri M, Rezaee M, Sahebkar A. Cadmium induced toxicity is rescued by curcumin: a review. *Biofactors.* 2017;43(5):645-61.
73. Roghani M, Baluchnejadmojarad T. The effect of curcumin on short-term spatial memory and passive avoidance learning and memory in diabetic rats and evaluation of the role of lipid peroxidation. *DMed.* 2012;19(6):51-60 (In Persian)
74. Jangra A, Kwatra M, Singh T, Pant R, Kushwah P, Sharma Y, et al. Piperine Augments the Protective Effect of Curcumin Against Lipopolysaccharide-Induced Neurobehavioral and Neurochemical Deficits in Mice. *Inflammation.* 2016;39(3):1025-38.
75. Agrawal R, Mishra B, Tyagi E, Nath C, Shukla R. Effect of curcumin on brain insulin receptors and memory functions in STZ (ICV) induced dementia model of rat. *Pharmacol Res.* 2010;61(3):247-52.
76. Huang HC, Lin CJ, Liu WJ, Jiang RR, Jiang ZF. Dual effects of curcumin on neuronal oxidative stress in the presence of Cu (II). *Food Chem Toxicol.* 2011;49(7):1578-83.
77. Shen L, Zhang HY, Ji HF. A theoretical study on Cu(II)-chelating properties of curcumin and its implications for curcumin as a multipotent agent to combat Alzheimer's disease. *J Mol Struct: Theochem.* 2005;757(1):199-202.
78. Morales I, Cerda-Troncoso C, Andrade V, Maccioni RB. The Natural Product Curcumin as a Potential Coadjuvant in Alzheimer's Treatment. *J Alzheimer's Dis.* 2017;60:451-60.
79. Jiao Y, Wilkinson J, Christine Pietsch E, Buss JL, Wang W, Planalp R, et al. Iron chelation in the



- biological activity of curcumin. *Free Rad Biol Med*. 2006;40(7):1152-60.
80. Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *J Inorg Biochem*. 2004;98(2):266-75.
81. Jafari-Sabet M, Khodadadnejad M-A, Ghoraba S, Ataee R. Nitric oxide in the dorsal hippocampal area is involved on muscimol state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;117:137-43.
82. Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci*. 2004;74(8):969-85.
83. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Long*. 2016;2016:5698931.
84. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(11):1631-52.
85. Gao X, Kuo J, Jiang H, Deeb D, Liu Y, Divine G, et al. Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro. *Biochem Pharmacol*. 2004;68(1):51-61.
86. Ghasemi F, Bagheri H, Barreto GE, Read MI, Sahebkar A. Effects of curcumin on microglial cells. *Neurotoxic Res*. 2019:1-15.