

## A Review of the Biochemical and Pathophysiological Properties of Curcumin

Sahar Farzaneh<sup>1</sup>  
 Shahla Rezaei<sup>2</sup>  
 Hamed Fathi<sup>3,4</sup>  
 Mehdi Mogharabi-Manzari<sup>5,6</sup>  
 Masoud Salehipour<sup>7</sup>

<sup>1</sup> PhD Candidate of Developmental Biology, Department of Biology, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran

<sup>2</sup> PhD in Pharmaceutical Biotechnology, Department of Biology, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran

<sup>3</sup> MSc in Biology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> PhD Candidate in Plant Biology, Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>6</sup> Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>7</sup> Assistant Professor, Department of Biology, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran

(Received November 11, 2023; Accepted February 27, 2024)

### Abstract

**Background and purpose:** Medicinal plants play a crucial role in maintaining human health and contain various phytochemical compounds recognized as therapeutic active agents. The long history of human use of medicinal plants indicates that these natural sources possess antibacterial, anti-inflammatory, sedative, and antioxidant properties. The important advantages of medicinal plants include alleviating symptoms of diseases, enhancing the immune system, and even preventing certain illnesses. Additionally, the use of various medicinal plants as an alternative or complementary approach to conventional treatments can contribute to reducing side effects and toxicities associated with chemical drugs. Therefore, further research in understanding and utilizing medicinal plants has the potential to lead to the development of innovative therapeutic methods and improve overall public health. Curcumin, the main active polyphenol component derived from *Curcuma longa*, can be used as a supplement to treat liver disease, cardiovascular disease, diabetes, infertility, and cancers. The therapeutic effects of curcumin consist of anti-inflammatory, antioxidant, and anti-cancer properties through direct and indirect modulation mechanisms of molecules and signaling pathways of genes involved in disease pathogenesis. Curcumin affects the expression of inflammatory cytokines, interleukins, growth factors, enzymes, adhesion molecules, transcription factors, and apoptotic proteins. In this study, a collection of reviews and research articles were searched from Internet databases and entered into the study until 2024. This study aims to investigate the molecular mechanisms of curcumin signaling pathways and clinical evidence related to its effects on the treatment of various diseases.

**Materials and methods:** In this study, related materials and research resources have been prepared and compiled from library studies from Scopus, Web of Science, Pubmed, and Google Scholar databases in the last 20 years. Keywords of Curcumin, metabolism, therapeutic benefits, pharmacokinetics, signaling pathway, inflammation, and growth factors were searched in different databases. Then, the sources were evaluated and the obtained results were summarized and reported.

**Results:** A wide range of studies have reported positive results about the use of curcumin in reducing the symptoms of cancers, arthritis, allergies, atherosclerosis, neurogenic diseases, liver cirrhosis, obesity, psoriasis, and autoimmune diseases and delaying the aging process. In general, curcumin can be used as a supplement besides chemical drugs. Curcumin reduces inflammatory responses and its anti-inflammatory effect is comparable to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Conclusion:** Medicinal plants are very diverse and can be used to treat various diseases. Further research in the field of herbal medicines can lead to a better understanding of their effects and applications and be effective in creating new medicines. According to the current research, it seems that curcumin with multiple abilities, including anti-inflammatory, antioxidant, and anti-cancer, can play an effective role in the process of preventing and treating some diseases. However, more studies and clinical research are needed to more accurately evaluate the long-term effects and safety of curcumin consumption. In the future, the exploration of medicinal plants holds promising prospects for the development of novel therapeutic interventions, as ongoing scientific research continues to unveil the intricate bioactive compounds and molecular mechanisms underlying their medicinal properties, paving the way for innovative pharmaceutical applications and enhanced healthcare solutions.

**Keywords:** curcumin, pharmacokinetics, metabolism, therapeutic use, cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (231): 83-101 (Persian).

**Corresponding Author:** Mehdi Mogharabi-Manzari- Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: m.mogharabi@mazums.ac.ir) and Masoud Salehipour- Department of Biology, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran (m.salehipour@gmail.com)

## مروری بر ویژگی‌های بیوشیمیایی و پاتوفیزیولوژی کورکومین

سحر فرزانه<sup>۱</sup>  
شهلا رضایی<sup>۲</sup>  
حامد فتحی<sup>۳</sup>  
مهدی مقربی منظری<sup>۴</sup>  
مسعود صالحی پور<sup>۵</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** گیاهان دارویی نقش بسیار مهمی در حفظ سلامت انسان‌ها ایفا می‌کنند و حاوی ترکیبات فیتوشیمیایی مختلفی هستند که به‌عنوان ترکیبات فعال درمانی شناخته می‌شوند. تاریخچه طولانی استفاده انسان از گیاهان دارویی نشان می‌دهد که این منابع طبیعی دارای خصوصیات ضدباکتریایی، ضدالتهابی، آرام‌بخش و آنتی‌اکسیدانی می‌باشند. از جمله مزایای مهم گیاهان دارویی می‌توان به تسکین علائم بیماری‌ها، افزایش سیستم ایمنی بدن، و حتی پیشگیری از برخی بیماری‌ها اشاره کرد. هم‌چنین، استفاده از گیاهان دارویی به‌عنوان جایگزین یا مکمل درمان‌های سنتی، می‌تواند به کاهش عوارض جانبی و سمیت‌های مرتبط با داروهای شیمیایی کمک کند. از این رو، تحقیقات بیش‌تر در زمینه شناخت و استفاده از گیاهان دارویی می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی نوین و بهبود سلامت عمومی افراد منجر شود. کورکومین، اصلی‌ترین ترکیب پلی‌فنل فعال مشتق شده از گیاه کورکوما لانگا، می‌تواند به‌عنوان مکمل برای درمان بیماری‌های کبد، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، ناباروری و سرطان‌ها استفاده شود. اثرات درمانی کورکومین شامل خواص ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطانی از طریق مکانیسم‌های تعدیل مستقیم و غیرمستقیم مولکول‌ها و مسیرهای سیگنال‌دهی ژن‌های دخیل در پاتوژنز بیماری است. کورکومین بر بیان سیتوکین‌های التهابی، اینترلوکین‌ها، فاکتورهای رشد، آنزیم‌ها، مولکول‌های چسبندگی، فاکتورهای رونویسی و پروتئین‌های آپوپتوز تأثیر می‌گذارد. در این مطالعه مجموعه‌ای از مرورها و مقالات پژوهشی از پایگاه‌های اطلاعاتی اینترنتی جستجو و تا سال ۲۰۲۴ وارد مطالعه شد. این مطالعه با هدف بررسی مکانیسم‌های مولکولی مسیرهای سیگنالینگ کورکومین و شواهد بالینی مرتبط با اثرات آن بر درمان بیماری‌های مختلف انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این پژوهش مروری، مواد و منابع پژوهشی مرتبط از مطالعات کتابخانه‌ای از پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، Pubmed، Web of Science، Google Scholar در ۲۰ سال اخیر تهیه و گردآوری شده است. کلید واژه‌های کورکومین، متابولیسم، فواید درمانی، فارماکوکینتیک، مسیر سیگنالینگ، التهاب و عوامل رشد در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف جستجو شد. سپس منابع مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج به دست آمده خلاصه و گزارش گردید.

**یافته‌ها:** اکثر مطالعات نتایج مثبتی در مورد استفاده از کورکومین در کاهش علائم سرطان‌ها، آرتریت، آلرژی، تصلب شرایین، بیماری‌های عصبی، سیروز کبدی، چاقی، پسوریازیس و بیماری‌های خودایمنی و به تأخیر انداختن روند پیری گزارش کرده‌اند. به‌طور کلی می‌توان از کورکومین به‌عنوان مکمل در کنار داروهای شیمیایی استفاده کرد. کورکومین موجب توقف پاسخ‌های التهابی می‌شود و اثر ضد التهابی آن با داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی قابل مقایسه است.

**استنتاج:** گیاهان دارویی دارای تنوع زیادی هستند و می‌توانند برای درمان بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار گیرند. تحقیقات بیش‌تر در زمینه داروهای گیاهی می‌تواند به شناخت بهتر اثرات و کاربردهای آن‌ها منجر شود و در ایجاد داروهای جدید موثر باشد. با توجه به تحقیقات حاضر، به نظر می‌رسد کورکومین با توانایی‌های متعدد از جمله ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطانی می‌تواند نقش مؤثری در روند پیشگیری و درمان برخی بیماری‌ها داشته باشد که خود گام مؤثری در جهت استفاده از آن در کنار داروهای شیمیایی رایج است و موجب کاهش اثرات جانبی و هزینه برای فرد و جامعه خواهد شد. با این حال، مطالعات و تحقیقات بالینی بیش‌تری برای ارزیابی دقیق‌تر اثرات طولانی مدت و ایمنی مصرف کورکومین مورد نیاز است. در آینده، تحقیقات گیاهان دارویی چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای برای توسعه مداخلات درمانی جدید دارد، زیرا تحقیقات علمی در حال انجام برای آشکار کردن ترکیبات زیست فعال پیچیده و مکانیسم‌های مولکولی زیربنای خواص دارویی آن‌ها ادامه می‌یابد و راه را برای کاربردهای دارویی نوآورانه و راه حل‌های بهداشتی پیشرفته هموار می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** کورکومین، متابولیسم، فواید درمانی، فارماکوکینتیک، سرطان

**مؤلف مسئول:** مهدی مقربی منظری - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی  
E-mail: m.mogharabi@mazums.ac.ir  
و مسعود صالحی پور - پرند: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، گروه زیست شناسی  
E-mail: m.salehypur@gmail.com

۱. دانشجوی دکتری تکوین، گروه زیست شناسی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران
۲. دکتری بیوتکنولوژی دارویی، گروه زیست شناسی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران
۳. کارشناس ارشد زیست شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشجوی دکتری تخصصی زیست شناسی گیاهی، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
۵. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. استادیار، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۰/۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۲/۸

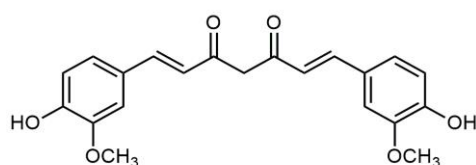
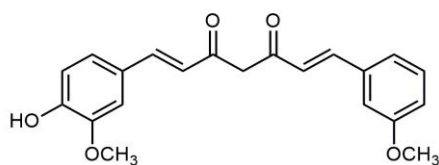
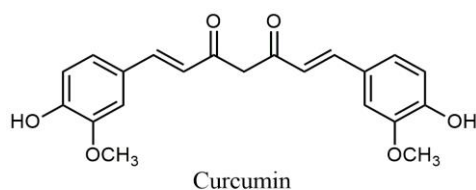
## مقدمه

کورکومین پیگمان زرد طبیعی موجود در ریزوم گیاه کورکوما لانگا بوده و حدود ۳-۴ درصد وزنی تومریک (زردچوبه) را تشکیل می‌دهد. در بسیاری از کشورهای جنوب و شرق آسیا قرن‌ها از تومریک جهت رنگ و طعم خاص آن در تهیه غذا استفاده می‌گردد (۱، ۲). هم‌چنین از کورکومین به‌عنوان افزودنی مفید جهت افزایش طول عمر، زیبایی و درمان بسیاری از بیماری‌ها نظیر بهبود زخم، کبودی، التهاب و تهیه کرم و صابون استفاده می‌شود (۱).

کورکومین به‌عنوان یک ترکیب فعال از زردچوبه با خواص زیست فعال و آنتی‌اکسیدانی، در صنایع غذایی به‌عنوان یک عامل مهم و مفید مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب به‌عنوان یک رنگ طبیعی برای محصولات غذایی مانند آبلیمو، حبوبات، پخته‌ها و انواع سس‌ها استفاده می‌شود. علاوه بر این، خواص ضد اکسیدانی کورکومین از طریق پیشگیری از اکسیداسیون چربی‌ها و افزایش ماندگاری محصولات غذایی مورد توجه قرار می‌گیرد. به‌عنوان یک ماده ضدالتهاب طبیعی، کورکومین هم‌چنین در تولید مواد غذایی بهداشتی و توانمندسازی مواد غذایی با افزودن خواص سلامتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به ویژگی‌های ضد باکتری و ضد میکروبی این ترکیب، کاربردهای کورکومین در حفظ بهداشت مواد غذایی و کاهش نیاز به مواد نگهدارنده نیز مطرح می‌شود. این موارد به کورکومین یک افزودنی محبوب و گزینه مورد نظر در صنایع غذایی تبدیل کرده است (۲، ۳). این ترکیب در مطالعات علمی به‌عنوان یک پتانسیل درمانی برای بسیاری از بیماری‌ها و مشکلات پزشکی مورد بررسی قرار گرفته است. در حوزه پزشکی، کورکومین به‌عنوان یک ماده فعال با توانایی کاهش التهابات در بدن شناخته شده است و ممکن است در کنترل برخی از بیماری‌های التهابی مانند آرتریت روماتوئید و التهابات مرتبط با مغز و عصب، مانند آلزایمر، موثر باشد. علاوه بر این، تحقیقات نشان

داده‌اند که کورکومین ممکن است در پیشگیری و معالجه برخی از انواع سرطان‌ها، از جمله سرطان پستان، ریه، کبد و روده نیز موثر باشد. این خصوصیات دارویی کورکومین باعث جلب توجه جدی از سوی تحقیقات پزشکی برای کاربردهای زیادی در حوزه‌های پزشکی و دارویی شده است (۲). علاوه بر این کاربردهای اصلی، کورکومین هم‌چنین می‌تواند در مدیریت برخی از مشکلات سلامت قلبی نیز موثر باشد. تحقیقات نشان داده‌اند که این ترکیب می‌تواند فشارخون را کاهش دهد، سطح کلسترول خوب را افزایش دهد و از تشکیل لخته‌های خونی جلوگیری کند، که همگی عوامل مهم در پیشگیری از امراض قلبی و عروقی هستند. هم‌چنین، کورکومین به‌عنوان یک ماده ضد اکسیدان، می‌تواند اثرات آسیب‌زای فرآیندهای اکسیداسیون را کاهش داده و از آسیب به سلول‌ها و بافت‌های بدن جلوگیری نماید. این خصوصیت ضد اکسیدانی می‌تواند در مقابله با پیری زودرس و افزایش سلامت عمومی کمک کند (۳).

تحقیقات نشان داده که به لحاظ پزشکی این ماده دارای اثرات بسیار دیگری همچون اثرات ضد میکروبی، ضدسرطانی و ضد بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد و در دهه‌های اخیر مکانیسم‌هایی که توسط آن‌ها کورکومین سبب مهار فعالیت فاکتورهای تومورژنر، التهاب، فاکتورهای رشد و مسیرهای سیگنالینگ می‌شود به روش‌های گوناگون در سطح سلولی و مولکولی مورد بررسی مطالعه قرار گرفته‌اند (۴). مطالعات مختلف نتایج مثبت درباره استفاده از کورکومین در بهبود التهاب و تنظیم ژن‌های موثر در کاهش علائم بیماری‌هایی همچون سرطان پستان، دستگاه گوارش، ریه، پوست و هم‌چنین درمان آرتریت، آلرژی، آترواسکلروزیس، بیماری‌های نوروزنیک، سیروز کبدی، چاقی، پسوریازیس، بیماری‌های خود ایمنی و به تعویق انداختن روند پیری گزارش کرده‌اند (۵). با توجه به خواص بسیار کورکومین در این مطالعه مجموعه‌ای از مقالات مروری و پژوهشی مرتبط با اثرات آن در پیشگیری و درمان انواع بیماری‌ها تا سال



تصویر شماره ۱: ساختار شیمیایی کورکومینوئید های مختلف

تومریک حاوی ۶/۳ درصد پروتئین، ۵/۱ درصد چربی، ۳/۵ درصد مواد معدنی، ۶۹/۴ درصد کربوهیدرات و ۱۳/۱ درصد رطوبت است. روغن به‌دست آمده از ریزوم آن حاوی ۱ درصد فلاندرین، ۰/۶ درصد سابنین، ۱ درصد سینثول، ۰/۵ درصد بورنتول، ۲۵ درصد زینیرین و ۵۳ درصد سسکوئیترپین می باشد و کورکومین (Diferuloylmethan) عامل ایجاد رنگ زرد/نارنجی آن می‌باشد (۱۴،۱۳).

فرمول شیمیایی کورکومین 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) hepta-1,6-diene-3,5-dione می‌باشد که حدود ۲-۸ درصد وزنی زردچوبه را تشکیل می‌دهد (۱۵،۶). این ترکیب دارای دو حلقه آروماتیک فنلی، دو گروه متوکسی، دو گروه کربونیل آلفا و بتای غیر اشباع می‌باشد (۱۶). با توجه به ساختار شیمیایی آن، کورکومین ممکن است به عنوان یک جاذب رادیکال طبیعی آزاد عمل کند (تصویر شماره ۲) (۱۷). تاثیرات چندجانبه کورکومین به علت ظرفیت آن در برهم کنش با مولکول‌های مختلف است. کورکومین در آب و pH

۲۰۲۴ از پایگاه‌های اینترنتی معتبر جمع‌آوری شده و بررسی همه جانبه‌ای از کاربردهای گوناگون کورکومین ارائه گردید.

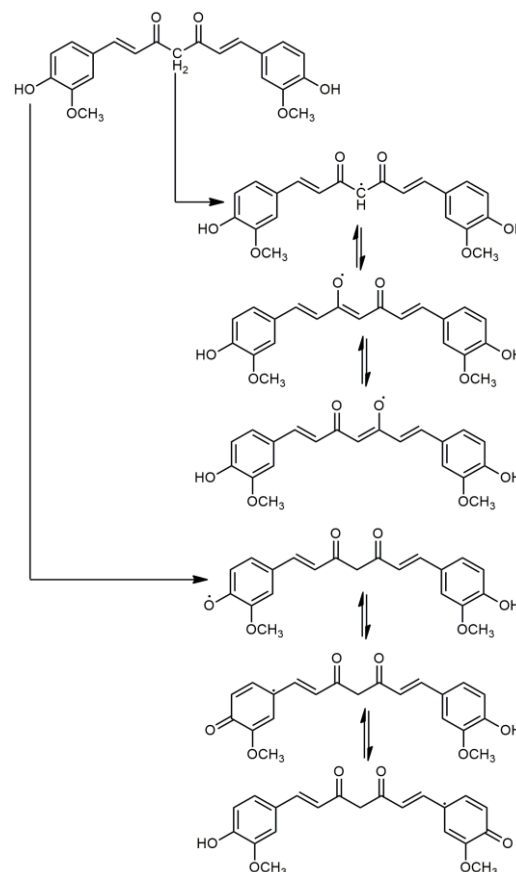
در این مطالعه، مطالب مرتبط و منابع تحقیقی از مطالعات کتابخانه‌ای از پایگاه‌های Scopus، Google Scholar، Pubmed، Web of Science بازه ۲۰ ساله اخیر تهیه و تدوین شده است. کلیدها واژه‌های کورکومین، متابولیسم، فواید درمانی، فارماکوکینتیک، مسیر سیگنالینگ، التهاب و فاکتورهای رشد در پایگاه‌های مختلف جستجو گردید. سپس منابع مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج به‌دست آمده جمع‌بندی و گزارش گردید.

#### ساختمان، منابع زیستی، شیمی و بیوشیمی کورکومین

کورکومین، یا دی فرولویل متان، پلی فنل فعال استخراج شده از گیاه زردچوبه (Turmeric) است که به وسیله اتانول استخراج می‌شود و به‌عنوان ادویه در صنایع غذایی و رنگ در صنایع نساجی استفاده می‌گردد (۹،۸). منبع زیستی کورکومین، گیاه کورکومالانگا (*Curcuma longa*) بوده که از تیره زنجبیلیان (Zingiberaceae) با ریشه زرد می‌باشد و صادرکننده اصلی آن هندوستان است (۵). قرن‌ها از کورکومین به عنوان Ayurveda (علم زندگی و عمر طولانی) در طب سنتی چینی و هندی نام برده می‌شد و در درمان انواع بیماری‌ها همچون اختلالات کبدی، صفراوی، بی‌اشتهایی، زخم‌های دیابتی، روماتیسم، سرفه و سینوزیت مورد استفاده قرار می‌گرفت (۸،۶).

کورکومینوئید یک دی آریل هپتانوئید خطی از متابولیت‌های ثانویه گیاهی است که شامل کورکومین، دمتوکسی کورکومین و بیس دمتوکسی کورکومین بوده که همگی از زردچوبه جدا شده‌اند (تصویر شماره ۱). این ترکیبات فنل‌های طبیعی هستند و رنگ زرد مشخصی تولید می‌کنند که اغلب برای رنگ آمیزی غذاها و داروها استفاده می‌شود (۱۲-۱).

اسیدی، خنثی، نامحلول و پایدار بوده در حالی که در pH قلبایی و نور محلول و ناپایدار می‌باشد. کورکومین به دلیل نامحلول بودن در آب و خاصیت هیدروفوبش به سرعت از بدن حذف می‌شود (۱۹، ۱۸). نقطه ذوب کورکومین ۱۸۴ درجه سانتی گراد بوده و در متانول، n-بوتانول و استون نیز قابل حل شدن است (۲۰).



تصویر شماره ۲: مکانیسم شیمیایی فعالیت آنتی اکسیدانی کورمیرین

اثرات بیولوژیک (ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ضد سرطانی و دیابتی) کورکومین

مطالعات متعددی نقش مهار کورکومین در برابر استرس اکسیداتیو در بیماری‌هایی همچون آرتریت روماتوئید، پسیوریازیس و آترواسکروزیس را به اثبات رسانده اند. کورکومین با مهار آنزیم‌های تولید کننده گونه‌های فعال اکسیژن شامل سیتوکاین‌ها مانند (TNF- $\alpha$ )، اینترلوکین‌ها مانند (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12)،

کموکین‌ها، ژن‌های التهابی مانند LOX, COX، iNOS، P38 میتوژن فعال پروتئین کیناز و اینترفرون گاما، از طریق غیرفعال کردن فاکتور هسته‌ای کاپا NF-kB موجب توقف پاسخ‌های التهابی می‌شود (۲۱، ۲۲). اثر ضد التهابی کورکومین با داروهای ضد التهابی و غیر استروئیدی قابل مقایسه است. هم چنین کورکومین دارای اثرات ضد سرطان پستان، کولون، مثانه، سرطان دهانه رحم، پروستات، سرطان ریه، دستگاه گوارش و گلیوما از طریق القا آپوپتوز سلول‌های سرطانی، توقف چرخه سلولی، مهار آنژیوژنز و مهار فاکتورهای القا تومور مانند TNF $\alpha$  می‌باشد (۷).

تحقیقات نشان داده‌اند که کورکومین موجب توقف چرخه سلولی در مرحله‌های S و G<sub>2</sub>/M در سلول‌های سرطانی کولون، رده سلول‌های MCF-7 سرطان پستان در انسان، سلول‌های سرطانی اپیتلیال، کلیه، لنفویید، کبد و پروستات با مهار فعالیت آنزیم‌های التهابی هیالورونیداز، فسفولیپاز، لیپوکسیژناز، سیکلواکسیژناز، افزایش فعالیت آنزیم‌های در گیر در اکسیداسیون مانند سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتایون پراکسیداز و کاتالاز مهار سیگنالینگ mTOR (ژنی که در تومورزایی نقش دارد)، می‌شود (۳۳-۱۳). هم چنین با مهار بیان فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد اپیدرمال EGF و سایکلین D<sub>1</sub> مانع از تکثیر سلول‌های سرطانیو با القا ژن سرکوبگر تومور P<sub>53</sub> و آزادسازی سیتوکروم C موجب القا آپوپتوز در آن‌ها می‌شود (۲۴، ۳۸-۳۴). مطالعات آزمایشگاهی و برون تنی بر روی اثر کورکومین در سرطان کولون نشان داد که تجویز روزانه ۲/۵  $\mu$ M کورکومین به سلول‌های سرطانی کشت شده و یا تزریق 20mg-kg-dose به صورت داخل صفاقی، موجب ایجاد حساسیت سلول‌های سرطانی نسبت به پرتو درمانی با ایجاد تغییر در ژن‌های مرتبط با ترمیم DNA می‌شود (۳۹). تحقیقات نشان داده که کورکومین می‌تواند با اثر بر ژن HER<sub>2</sub> و کاهش بیان آن در موش‌های تیمار شده با آرسنیک سرطانی از پیشرفت سرطان کبد در آن‌ها جلوگیری نماید (۴۰).

کورکومین می‌تواند بر مسیرهای سیگنالینگ در گیر در پاتوژن انواع سرطان‌ها اثر بگذارد. مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین با مهار مسیرهای سیگنالینگ همچون NF- $\kappa$ B، Akt، AP-1 یا JNK موجب توقف رشد و القاژن‌های آسیب DNA و کاهش بیان ژن‌های بقای (IAP، egr-1، c-myc، bcl-X(L) سلول‌های توموری می‌شود (۲۸، ۲۹، ۳۷، ۴۳-۴۱). به این معنی که مهار مسیرهایی که با مسیر NF- $\kappa$ B برهم‌کنش دارند سبب تحریک گروه مهمی از کینازهای انتهایی در گیر در پاسخ‌های سلول به استرس محیطی، سایتوکاین‌های پیش التهابی و آپوپتوز می‌شود (۴۱، ۴۲).

در سرطان‌های زنانه همچون اندومتر و تخمدان و البته در افراد مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی باعث کاهش آسیب DNA ناشی از استروژن، التهاب بافت چربی و مهار بیان انکو پروتئین‌های E6 و E7 می‌شود (۴۴). هم‌چنین، از تحقیقات جالب اخیر بر روی اثر درمانی کورکومین بر ویروس Covid-19 که هنوز جهان در حال مبارزه با آن می‌باشد می‌توان به مطالعه Rattis و همکاران اشاره نمود. آن‌ها با بررسی جامع بیشینه اثرات ضد ویروسی کورکومین به واسطه جلوگیری از تکثیر ژنوم و رونویسی ویروس‌های زیکا، هپاتیت C، ویروس دنگی، نوروویروس، آنفلوآنزای نوع A، اپشتین بار، سایتومگالوویروس و HIV دریافتند که کورکومین در غلظت‌های معین و به اشکال مختلف می‌تواند مانع اتصال پروتئین‌های SARS-CoV-2 و گیرنده‌های سلولی آن‌ها شود. هم‌چنین در افراد مبتلا به کووید با اثرات ضد انعقادی و ضدالتهابی خود سبب کاهش سطوح D-Dimer و سایتوکاین‌های التهابی و متعاقب آن کاهش رسوب فبرین و تجمع پلاکتی در عروق گشته و می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی در بیماران مبتلا در زمان‌ها و نقاط مختلف عفونت کووید استفاده قرار گیرد (۴۵).

مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین با افزایش بیان کاسپازهای گوناگون مانند کاسپازهای ۳، ۸ و ۹ موجب القا آپوپتوز در سلول‌های کف آلود و جلوگیری

از روند تشکیل ترومبوز در عروق مانع از ایجاد بیماری‌های ایسکمیک مانند آترواسکلروزیس می‌شود (۶). این مولکول با کاهش آنزیم HMG-CoA ردوکتاز و افزایش بیان فاکتورهای رونویسی مانند PPAR $\alpha$  و به دنبال آن افزایش بیان گیرنده‌های LXR $\alpha$  موجب تنظیم متابولیسم کلسترول و محافظت در برابر آترواسکلروزیس می‌شود (۴۶، ۴۷).

تحقیقات Nakagawa و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که جذب سلولی متابولیت‌های گوناگون کورکومین متفاوت بوده و متابولیت خاصی از کورکومین به نام تتراهیدروکورکومین توسط سیستم مونوسیت/ماکروفاژ موجب تحریک برداشت لیپیدها در افراد مبتلا به آترواسکلروزیس می‌شود و احتمال دادند که یک ناقل اختصاصی کورکومین در داخل این سلول‌ها وجود دارد که به صورت همزمان و در یک جهت موجب انتقال لیپیدها به درون سلول می‌شود (۴۸). به‌طور کلی، کورکومین دارای اثرات تنظیمی بر سیستم ایمنی شامل فعال‌سازی ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی و تنظیم عملکرد لنفوسیت‌ها می‌باشد (۲۹، ۴۹). در جدول شماره ۱، برخی دیگر از اعمال بیولوژیک کورکومین به‌طور خلاصه نشان داده شده است.

#### اثرات پزشکی، دارویی و درمانی کورکومین

همان‌گونه که اشاره شد، کورکومین دارای متابولیت‌های گوناگونی می‌باشد. آنالیز پلاسمایی موش‌های تیمار شده به وسیله HPLC فاز معکوس توسط Pan و همکاران نشان داده است که پس از تزریق داخل صفاقی ۰/۱ گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تتراهیدروکورکومین و کورکومین در پلاسما مشاهده می‌شود که مقادیر آن پس از ۱۵ دقیقه ابتدایی در پلاسما حدود ۲/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بوده است.

یک ساعت پس از تزریق غلظت آن در روده به ۱۷۷/۴، در کبد به ۲۶/۰۶ و در کلیه به ۷/۵۱ میکروگرم بر گرم می‌رسد و فقط ۰/۴۱ میکروگرم بر گرم آن پس

جدول شماره ۱: کارایی زیستی کورکومین و مکانیسم‌های عمل آن

| منبع     | مکانیسم                                                                                                                                                                                                   | مدیاتور                                                                                                    | نوع سلول             | اثر حفاظتی   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|
| (۴۷-۵۰)  | ↓ Activation of IκB kinases<br>↓ Dissociation of IκB                                                                                                                                                      | ↓ TNFα<br>↓ IL-1<br>↓ IL-12<br>↓ IFN-γ<br>↓ ICAM-1<br>↓ VCAM-1<br>↓ E-Selectin                             | سلول های سیستم ایمنی | ضد التهاب    |
| (۵۱)     | ↓ Collagenase<br>↓ Elastase<br>↓ Hyaluronidase<br>↓ Matrix metalloproteinase<br>↓ Macrophage migration inhibitory factor                                                                                  | ↓ Degradation of Collagen<br>↓ Elastin<br>↓ Hyaluronic acid                                                |                      |              |
| (۵۲، ۵۳) | ↓ COX-2                                                                                                                                                                                                   | ↓ IL-6<br>↓ IL-8                                                                                           | سلول های اندوتلیال   |              |
| (۵۴)     | ↓ LOX                                                                                                                                                                                                     | ↓ TXA2<br>↓ PGE2<br>↓ LTB4<br>↓ LTC4                                                                       |                      |              |
| (۵۵)     | ↓ Phospholipases<br>↓ Δ5,Δ6 Desaturase                                                                                                                                                                    | ↓ Arachidonic acid                                                                                         |                      |              |
| (۵۶)     | ↑ SOD<br>↑ Catalase<br>↑ GSH Peroxidase<br>↓ Nitric oxide synthase                                                                                                                                        | ↓ Superoxide anions<br>↓ Hydrogen peroxide<br>↓ Nitric oxide<br>↓ Oxidative stress                         | بافت های یوکاریوت    | آنتی اکسیدان |
| (۵۷)     | ↑ Heme oxygenase-1                                                                                                                                                                                        | ↑ Heme oxygenase                                                                                           |                      |              |
| (۵۸، ۵۹) | ↓ Metabolic activation<br>↑ Detoxification                                                                                                                                                                | ↓ Cytochrome P 450<br>↓ Aryl hydrocarbon hydroxylase,<br>↓ Phenolsulfotransferase<br>↑ GSH-S-transferase   | سلول های کلیوی       | ضد سرطان     |
| (۶۳-۶۰)  | ↓ Metastasis<br>↓ Tyrosine phosphorylation<br>↓ DNA adducts<br>↓ Angiogenesis<br>↑ DNA laddering<br>↑ Cleavage of 28S and 18S RNA<br>↑ Shrinkage<br>↑ Phosphatidyl Serine exposure<br>↑ Calcium depletion | ↓ P53<br>↓ Tyrosine phosphorylation<br>↓ DNA adducts<br>↓ Angiogenesis<br>↓ Cell proliferation<br>↑ Hsp 70 | سلول های سرطانی      |              |
| (۶۴)     | ↓ Membrane potential<br>↓ ATP synthesis<br>↓ DNA laddering                                                                                                                                                | ↓ Epidermal growth factor                                                                                  | بافت های یوکاریوت    | آنتی آپوپتوز |
| (۶۵، ۶۶) | ↓ Protein kinase C<br>↓ AP-1 activity                                                                                                                                                                     |                                                                                                            |                      |              |
| (۶۷)     | ↑ Caspase<br>↓ Janus kinases<br>↓ PARP<br>↑ Hsp 70<br>↑ GSH<br>↑ Thiols                                                                                                                                   |                                                                                                            |                      |              |
| (۷۰-۶۸)  | ↓ Bcl-2<br>↓ AKt<br>↑ Bax                                                                                                                                                                                 |                                                                                                            |                      |              |
| (۷۳-۷۱)  | ↓ MMP9 and MMP2                                                                                                                                                                                           |                                                                                                            |                      |              |

از یک ساعت در مغز مشاهده می‌شود که حاکی از پایدار بودن این دو متابولیت اصلی (به‌ویژه تراهِیدروکورکومین) در شرایط فیزیولوژیک می‌باشد (۷۷-۷۴). شواهد فارماکولوژیک بسیاری، کورکومین را به‌عنوان افزودنی خوراکی غیر سمی دارای فواید سرشار تایید نموده‌اند (۷۸). بر طبق آزمایش‌های گوناگون مصرف مقدار ۱۰۰ میلی گرم در روز در انسان و ۵ گرم در روز

در رت‌ها به‌عنوان مقادیر استاندارد گزارش شده‌اند (۷۸). هم‌چنین مطالعات بر روی نانوذرات کورکومین نشان داده‌اند که به دلیل فرمولاسیون نانو ذره کورکومین که در پیوند با ذرات پلیمری با هسته هیدروفوبیک و پوسته هیدروفیلیک می‌باشد؛ نسبت به کورکومین آزاد موثرتر بوده، زیرا مشکل جذب آن را حل نموده است (۱۸). برای مثال دوزهای کم نانو کورکومین موجب افزایش

بقای موش‌های مبتلا به گلیوبلاستوما می‌شود (۷۹). هم‌چنین، در سندرم متابولیک کبد چرب غیر الکلی نانوذرات کورکومین موجب کاهش معنی‌دار آنزیم‌های کبدی مانند ALT و AST و مانع تجمع واکوئول‌های چربی در بین سلول‌های هپاتوسیت می‌گردد. هم‌چنین مشاهده گردید که کورکومین باعث کاهش معنی‌دار TG، LDL و کلسترول در گروه‌های دریافت‌کننده کورکومین و کلسترول به‌صورت همزمان و نانو کورکومین با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ می‌شود که نشان‌دهنده خاصیت ضد التهابی کورکومین و تاثیر آن بر روند اکسیداسیون LDL می‌باشد (۱۵).

آزمایشات اخیر محمود حسن بر روی نانولیپوزوم‌های کپسوله شده دی فرولویل متان در کشت نورون‌های قشر اولیه بر روی سالمون حاکی از اثرات ضد آپوپتوتیک آن می‌باشد (۸۰). مطالعات مشابه دیگری که اثر کورکومین بر متابولیسم لیپیدها در پلاسما موش‌های هاپرکلسترولمی شده را مورد بررسی قرار داده بود؛ نشان داد که کورکومین موجب کاهش معنی‌دار کلسترول TG، LDL و افزایش معنی‌دار HDL در موش‌های سوری تغذیه شده توسط کورکومین با کاهش آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کو آنزیم آ ردو کتاز، مهار فعالیت آنزیم هیالورونیداز، افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، گلو تاتیون پراکسیداز و کاتالاز مهار بیان گروهی از ژن‌های التهابی مانند IL-6 و MCP-9 و سایتو کاین‌های التهابی از طریق سرکوب مسیر NF-kB و هم‌چنین تنظیم ژن‌ها و پروتئین‌های موثر در متابولیسم و بازگشت معکوس کلسترول شامل گیرنده‌های هسته‌ای کنترل‌کننده LXRα، ABCA1، SR-B1، ABCG1، CD36 سیستم لیپوپروتئین‌های سطحی ماکروفاژها می‌شود (۳۱، ۳۲، ۴۶، ۸۳-۸۱). در تحقیقات گوناگون اثر کورکومین بر بیان گیرنده‌های سیستم انتقال کلسترول مانند گیرنده‌های LXRα، ABCA1، SR-B1، ABCG1، CD36 سیستم مونوسیت/ ماکروفاژ به اثبات رسیده است (۸۴). کورکومین با القا بیان ABCA1 از طریق رونویسی LXRα موجب

فعال شدن گیرنده‌های هسته‌ای استروئیدی/ تیروئیدی به نام گیرنده‌های فعال شده تکثیر پراکسی زومی، که به اسیدهای چرب متصل می‌شوند شده و به این ترتیب یک سیستم فیدبک جهت خروج لیپیدها ایجاد می‌نماید و باعث جلوگیری از تشکیل پلاک می‌شود (۸۹-۸۵). تحقیقات اخیر بر روی موش‌هایی که آپولیپروتئین E آن‌ها ناک اوت شده بود نیز نشان داده است که مکمل غذایی کورکومین می‌تواند با مهار بیان گیرنده‌های TLR4 و کاهش نفوذپذیری ماکروفاژها خطر ابتلا به آترواسکروزیس را با سرکوب بیان TNF-α، IL-1β، VCAM-1 و ICAM-1 دیواره عروق کاهش دهد (۸۱).

برهمکنش کورکومین با غشا لیپیدی به طور کامل شناخته شده نیست، اما تجربیات اخیر حاکی از اثرات معنی‌دار کورکومین بر کانال‌های یونی می‌باشد (۹۰). کورکومین می‌تواند موجب مدولاسیون انتقال‌دهنده‌های غشایی مانند کانال‌های ولتاژی سدیم، فعال شدن کانال آزادسازی  $Ca^{2+}$ ، آکواپورین-۴ و تنظیم حجم کانال‌های یونی می‌شود (۹۱). به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ انجام شد، محققان اثر کورکومین بر تنظیم‌کننده هدایت تراغشایی فیبروز سیستمیک را بر روی انواع کانال‌های یونی هدف کورکومین بررسی نمودند و نشان دادند که کورکومین موجب کاهش جریان کانال‌های ولتاژی سدیم در سلول‌های عضلات صاف عروق کرونری در خرگوش‌های مورد آزمایش، کاهش درد با فعال کردن کانال‌های  $K_{ATP}$  با تحریک مستقیم فعالیت پروتئین‌های  $G_{i/o}$  از طریق عمل گوانیل سیکلاز یا عمل از طریق مسیر هیدروژن سولفید  $K_{ATP}$  می‌شود. کورکومین موجب مهار هدایت  $Ca^{2+}$  فعال‌کننده کانال‌های  $K^+$  می‌شود (۹۲). از طرف دیگر کورکومین سبب باز شدن کانال  $K^+$  می‌شود. در آزمایشاتی که بر روی عروق بزرگ انجام گرفت، نشان دادند که کورکومین موجب کاهش فشار عروق با اثر مستقیم بر فعال سازی sGC و به دنبال آن باز نمودن کانال‌های یونی از طریق مسیر cGMP می‌شود (۹۳). در بیماری سیستمیک فیبروز با

افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، مرگ سلول‌های عصبی و دژنره شدن آن‌ها را به دنبال دارد (۹۴). کورکومین با مهار جریان کلسیم وابسته به پروتئین کیناز C موجب محافظت نوروها در هیپوکمپ موش‌های تحت آزمایش می‌شود؛ به این صورت که موجب مسدود نمودن کانال‌های کلسیمی پیش سیناپسی دریچه دار ولتاژی کائوتولین ۱ و کائوتولین ۲ می‌شود (۹۵-۹۸). به همین ترتیب، کورکومین دارای اثرات ضد افسردگی با مهار آزادسازی  $Ca^{2+}$  کانال‌های کلسیمی می‌شود (۹۷، ۹۲).

در تحقیقات دیگر در این زمینه مشخص شد که کورکومین به دلیل خواص آنتی اکسیدانی خود با اثر بر سیستم ردوکس غشا پلاسمایی (Plasma membrane redox system) که در سیستم زنجیره انتقال الکترون همه سلول‌ها وجود دارد و الکترون را از سوبستراهای داخل سلول به گیرنده‌های خارج سلولی به منظور تنظیم واکنش‌های اکسایش و کاهش انتقال می‌دهد می‌تواند سبب افزایش کاهش سطح گلو تاتیون (Reduced glutathione) و فعالیت اریتروسیت‌ها شده و در مقابل بسیاری از بیماری‌ها همچون دیابت و پیری ایفای نقش کند (۹۸).

یکی از مهم‌ترین نقش‌های کورکومین تاثیر آن بر هاپیرگلاسمی، شراطی که در آن مقادیر زیاده از حد گلوکز در پلاسمای خون موجود است و منجر به افزایش قندخون و اصطلاحاً دیابت می‌شود در سال ۲۰۱۴ به‌طور سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفته است و به‌طور کلی نتایجی حاصل از آن کورکومین را به‌عنوان یک ماده کاهنده قندخون در مواردی که هاپیرگلاسمی به دلیل حساسیت به انسولین منجر به دیابت می‌شود توصیه نمود. به‌طور کلی آزمایش‌های گوناگون نشان داده اند که کورکومین می‌تواند با کاهش تولید سطوح گلوکز کبدی، مهار برداشت گلوکز توسط گیرنده‌های GLUT4، GLUT2 و GLUT3 با کاهش بیان آن‌ها و فعال‌سازی AMP کیناز و همچنین تحریک ترشح انسولین از پانکراس سبب کاهش مقاومت به انسولین شود (۹۹).

از دیگر مواردی مطالعات بسیاری بر روی آن صورت گرفته است نقش کورکومین در درمان ناباروری می‌باشد. کورکومین به‌عنوان یک آنتی اکسیدان قوی می‌تواند کیفیت پارامترهای تولیدمثلی را بهبود بخشد (۱۰۰، ۱۰۱). برای مثال در تحقیقی که توسط عادل نیک و همکاران صورت گرفت نشان دادند که مصرف کورکومین سبب کاهش بیان ژن اینهیین B، ژن سنتزکننده هورمون اینهیین که بیش‌ترین مارکر اسپرماتوژنز ترشحی توسط سلول‌های سرتولی در جنس نر است از طریق مکانیسم فیدبک منفی بر روی هورمون محرک فولیکول تاثیر می‌گذارد (۱۰۲). در تایید این موضوع وی اثر محافظتی کورکومین از سیستم تولیدمثلی را در برابر آلاینده‌های محیطی مانند فتالات بررسی نمود و چنین عنوان کرد که کورکومین قادر است تاثیر استرس اکسیداتیو فتالات‌ها بر سلول‌های مانند نکروز، تخریب پارانشیم بافتی توبول‌های سمینفر و کاهش وزن را مهار کند به طوری که درصد قابل توجهی از ضایعه‌های پاتولوژیک ناشی از آن مانند تغییر متابلاستیک و فیروز بافتی در بیضه موش‌های صحرایی را بهبود بخشد (۱۰۳). هم‌چنین مطالعات Katarzyna و همکاران نیز اثرات غلظت‌های مختلف کورکومین بر روی حرکت اسپرم ۱ و بازسازی سلولی و عملکرد سلول‌های زایای اسپرم را نشان داد (۱۰۴).

تحقیقات اخیر نیز نشان داده‌اند انواع عصاره‌های کورکومین دارای خواص ضد میکروبی قوی‌تری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی همچون آموکسی‌سیلین در برابر باکتری‌های پاتوژن انسانی همچون اشرشیا کلی، بتا هیمو استرپتوکوک، کلپسیلا پنومونی، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی، باسیلوس سوبتیلیس و سودوموناس اوروژینوزا می‌باشد (۱۰۵). علاوه بر این کورکومین می‌تواند در درمان عفونت‌های انگلی همچون مالاریا و حتی بهبود اختلالات شناختی و عملکردی مغز نیز موثر واقع شود (۱۰۶-۱۰۸). مطالعه Dende Chaitanya بر روی موش‌های آلوده به مالاریا حاکی از اثرات ضد مالاریایی کورکومین بود. اما نکته قابل توجه در این مطالعه

بررسی مصرف همزمان کورکومین با داروهای ضد مالاریای قوی همچون آرتیمیزینین بود که سبب عدم بازگشت بیماری از طریق فعال‌سازی اعضای سیستم ایمنی همچون Th1 می‌باشد. از آنجایی که عفونت پلاسمودیوم فالیپاروم هنوز نیز بیماری قرن شناخته می‌شود و عمده اختلالات آن بر سیستم تنفسی به واسطه اثر بر گلبول‌های قرمز می‌باشد، در این مطالعه تیمار موش‌ها با نانوکورکومین سبب جلوگیری از حمله پارازیت‌ها به گلبول‌ها و عدم لیز آن‌ها در مغز می‌شود (۱۰۷).

بررسی MRI پریمات‌های غیر انسانی هم پس از یک دوره طولانی مدت ۱۴-۱۸ ماهه مصرف کورکومین حاکی از اثرات کاهش اختلالات شناختی و زوال ناشی از افزایش سن در میمون‌های رزوس بود که گواه آن تصویربرداری‌های میکروسکوپی هیپوکمپ و اندازه‌گیری تغییرات تراکم قشر خاکستری بود. یافته‌های حاصل از این آزمایش نشان دادند که کورکومین می‌تواند بر اعصاب و حافظه نیز اثرات معنی‌داری داشته باشد و سبب بهبود عملکرد آن‌ها شود (۱۰۶).

هم‌چنین، Voulgaropoulou و همکاران دریافتند که روند پیری و آلزایمر می‌تواند توسط کورکومین تشخیص داده شود. کورکومین مسیرهای التهابی و آنتی اکسیدانی تجمع آمیلوئید (یکی از اصلی‌ترین نشانه‌های بیماری آلزایمر) را هدف قرار می‌دهد (۱۰۹). محققان دریافتند که ترکیبات پلی‌فنولی مانند کورکومین می‌توانند با خواص آنتی‌آمیلوئید بتا از تجمع آمیلود محافظت نمایند. ساختار آمیلوئید بتا توسط نیروهای آبگریز، انباشته شدن آروماتیک و برهمکنش‌های الکترواستاتیکی تثبیت می‌شود (۱۱۰). کورکومین سبب مهار آلزایمر در سلول‌های SH-SY5Y ترانسفکت شده توسط ژن APP شده و منجر به تولید بیش از حد آمیلوئید بتا درون سلولی می‌شود (۱۱۱). در سال ۲۰۲۰، محققان از کورکومین به عنوان یک روش جدید سنتز سبز ساده جهت تولید نانوذراتی همچون اکسید مس و نانوذرات اکسید مس استفاده کردند (۱۱۲). علاوه بر این، کورکومین می‌تواند

سبب احیا ترکیب آلی مالون دی آلدید و ترکیب بسیار واکنش‌پذیر انول (به عنوان مارکر استرس اکسیداتیو) شود (۱۱۳). در مطالعه‌ای، Ullah و همکاران دریافتند که ذرات لیپیدی جامد کورکومین با افزایش سطوح پیش و پس سیناپسی پروتئین می‌تواند سبب کاهش التهاب شود و تخریب عصبی و نقص حرکتی را در موش‌های GFAP-IL6 برای جلوگیری از فعال‌سازی مزمن گلیال بهبود می‌بخشد (۱۱۴). هم‌چنین، استفاده از کورکومین در قالب کرم موضعی می‌تواند سبب کنترل رگ‌زایی در محل زخم‌های پوستی موش‌های مبتلا به دیابت با افزایش بیان RelA به عنوان تنظیم‌کننده مسیر سیگنالینگ NF-κB شود (۱۱۵). لذا می‌توان از کورکومین به عنوان مکمل جهت پیشگیری و درمان انواع بیماری‌ها استفاده کرد که خود گام موثری در جهت استفاده از آن در کنار داروهای شیمیایی رایج است و موجب اثرات جانبی و هزینه برای فرد و جامعه خواهد شد. کورکومین دارای ظرفیت‌های درمانی ضد سرطان است و می‌تواند به عنوان یک دارو در درمان فتودینامیک سرطان مورد استفاده قرار گیرد. با این وجود، فراهمی زیستی ضعیف کورکومین و فارماکوکینتیک مرتبط، کاربرد بالینی آن را در درمان سرطان محدود می‌کند (۱۱۶).

یک استراتژی تبادل یونی برای افزایش کارایی کورکومین برای درمان آرتروز روماتوئید توسط Yang و همکاران پیشنهاد شده است. این استراتژی از نانوذرات سیلیکات مس توخالی مزوپور برای بارگذاری روی کورکومین استفاده می‌کند، که نه تنها می‌تواند یک کمپلکس مس-کورکومین با اثر آنتی‌اکسیدانی تقویت شده در ناحیه آرتروز برای ضد التهاب ایجاد کند، بلکه می‌تواند بیومرینالیزاسیون استئوبلاست‌ها را برای ترمیم بافت استخوان نیز تقویت کند (۱۱۷). با توجه به اهمیت و ویژگی‌های درمانی منحصر به فرد کورکومین، کارآزمایی‌های بالینی متعددی به بررسی اثرات درمانی کورکومین در بیماری‌های مختلف پرداخته‌اند (جدول شماره ۲).

به عنوان مثال، دستانی و همکاران یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما را با بیماران دیابتی نوع ۲ (۶۴ نفر) و با بیماری خفیف تا متوسط شریان کرونری (تنگی کم‌تر از ۷۰ درصد در آنژیوگرافی) انجام دادند. بیماران نانو کورکومین (۸۰ میلی گرم در روز) یا دارونما را همراه با داروهای بهینه به مدت ۹۰ روز دریافت کردند. فاکتورهای زیستی، از جمله hs-CRP و LipoPr (a)، و پروفایل لیپیدی، در زمان پذیرش بیماران و پایان مطالعه اندازه گیری شد. نانو کورکومین به طور قابل توجهی سطوح hs-CRP و LipoPr (a) را پس از ۹۰ روز درمان کاهش داد (۱۱۸). گیاهان دارویی از ارزش خاصی در علوم زیستی، پزشکی برخوردارند و در سال‌های اخیر رویکردی همه جانبه به استفاده از داروهایی با منشأ گیاهی پدید آمد که به همین دلیل، اهمیت مطالعه و تحقیق روی اثرات مختلف درمانی گیاهان دارویی دوچندان شده است (۱۱۹). کورکومین به عنوان یک افزودنی غذایی از دیرباز به عنوان یک ادویه رایج مورد استفاده قرار می گرفت. در

بسیاری از کشورها مانند هندوستان نیز تا قرن‌ها از آن استفاده‌های بالینی نیز می شد. بنابراین با توجه به کاربردهای وسیع کورکومین در درمان بسیاری از بیماری‌ها و اثرات ضد التهابی و ضد سرطانی گسترده آن و شواهد جمع آوری شده می توان چنین عنوان نمود که کورکومین به دلیل ظرفیت بالای آنتی اکسیدانی قوی فل آن در سطوح سلولی و مولکولی مختلف همچون سیگنالینگ سلولی و رونویسی ژن‌ها اثر می گذارد و اثرات بالقوه درمانی خاصی را در پیشگیری و درمان بیماری‌ها دارد. اگر چه دوزهای خوراکی آن در انسان و حیوان نشان داده شده است، غلظت‌های مفید آن برای جذب در سیستم گوارش نیازمند مطالعات بالینی بیش تر است. اما به طور کلی می توان از پتانسیل متابولیت‌های گوناگون آن در موارد دارویی به منظور درمان و پیشگیری در بیماری‌های گوناگون همچون انواع سرطان‌ها، آلرژی‌ها، بیماری‌های ایسکمیک، نوروزنیک، کبدی، چاقی و دیابت بهره جست. اما تحقیقات بالینی بیش تری جهت درک بهتر مکانیسم‌های اصلی آن نیاز است.

جدول شماره ۲: تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی که به مطالعه اثرات درمانی کورکومین در سال‌های اخیر پرداخته‌اند. مطالب از سایت <https://www.clinicaltrials.gov> در اسفندماه ۱۴۰۲ استخراج شده است

| شماره کارآزمایی بالینی | اثر درمانی             | نوع مطالعه | فاز | تعداد افراد شرکت کننده (نفر) | سال ثبت مطالعه | سال پایان مطالعه |
|------------------------|------------------------|------------|-----|------------------------------|----------------|------------------|
| NCT04971382            | تقویت برجستگی آلونولار | مداخله     | ۴   | ۱۸                           | ۲۰۲۱           | ۲۰۲۵             |
| NCT06080841            | سرطان دهانه رحم        | مداخله     | -   | ۳۰                           | ۲۰۲۳           | ۲۰۲۵             |
| NCT03980509            | سرطان پستان            | مداخله     | ۱   | ۲۲                           | ۲۰۲۰           | ۲۰۲۴             |
| NCT05045443            | لوسمی لنفوبلاستیک      | مداخله     | ۲   | ۳۰                           | ۲۰۲۱           | ۲۰۲۴             |
| NCT05774704            | شکبه                   | مداخله     | ۱   | ۶۰                           | ۲۰۲۱           | ۲۰۲۵             |
| NCT05753436            | دیابت                  | مداخله     | ۲   | ۷۲                           | ۲۰۲۳           | ۲۰۲۴             |
| NCT05947513            | سرطان دهانه رحم        | مداخله     | ۲   | ۱۹                           | ۲۰۲۳           | ۲۰۲۴             |
| NCT04731844            | سرطان پروستات          | مداخله     | ۲   | ۴۰                           | ۲۰۲۱           | ۲۰۲۴             |
| NCT05688488            | چسبندگی تارهای صوتی    | مداخله     | ۱   | ۱۰۰                          | ۲۰۲۳           | ۲۰۲۶             |
| NCT05856500            | تومورهای دستگاه گوارش  | مداخله     | -   | ۱۴۲                          | ۲۰۲۳           | ۲۰۲۵             |

## References

- Eigner D, Scholz D. Ferula asa-foetida and Curcuma longa in traditional medical treatment and diet in Nepal. J Ethnopharmacol 1999; 67(1): 1-6.
- Mogharabi M, Faramarzi MA. Laccase and laccase- mediated systems in the synthesis of organic compounds. Advanced Synthesis & Catalysis 2014; 356(5): 897-927.
- Mogharabi-Manzari M, Amini M, Abdollahi M, Khoobi M, Bagherzadeh G, Faramarzi MA. Co-immobilization of Laccase and TEMPO in the Compartments of Mesoporous Silica for a Green and One-Pot Cascade Synthesis of Coumarins by Knoevenagel

- Condensation. *ChemCatChem* 2018; 10(7): 1542-1546.
4. Mogharabi-Manzari M, Heydari M, Sadeghian-Abadi S, Yousefi-Mokri M, Faramarzi, MA. Enzymatic dimerization of phenylacetylene by laccase immobilized on magnetic nanoparticles via click chemistry. *Biocatal Biotransform* 2019; 37(6): 455-465.
  5. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004; 44(2): 97-111.
  6. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer* 2005; 41(13): 1955-1968.
  7. Shishir Shishodia. Molecular mechanisms of curcumin action: Gene expression. *Biofactors* 2013; 39(1): 37-55
  8. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1056: 206-217.
  9. Vogel Pelletier. *Journal de Pharmacie*. 1815; I: 289.
  10. Vogel A., Jr. *Journal de Pharma. et de Chemie*. 1842; 3: 20.
  11. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules* 2014; 19(12): 20091-20112.
  12. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem* 2017; 60(5): 1620-1637.
  13. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990, 185.
  14. Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R. Anti-tumor and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett* 1995; 94(1): 79-83.
  15. Campbell FC, Collett GP. Chemopreventive properties of curcumin. *Future Oncol* 2005; 1(3): 405-414.
  16. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science* 2003; 87(1): 44-53.
  17. Singh U, Barik A, Singh BG, Priyadarsini KI. Reactions of reactive oxygen species (ROS) with curcumin analogues: Structure-activity relationship. *Free Radical Res* 2011; 45(3): 317-325.
  18. Farzaneh S, Farahi S. Effect of Nano-Curcumin in Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Hypercholesterolemia Mice. *Journal of Animal Biology* 2017; 10(1): 69-79 (Persian).
  19. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289(13): 1681-1690.
  20. Joshi J, Ghaisas S, Vaidya A, Vaidya R, Kamat DV, Bhagwat AN, et al. Early human safety study of turmeric oil (*Curcuma longa* oil) administered orally in healthy volunteers. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 1055-1060.
  21. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett* 2008; 267(1): 133-164.
  22. Ghandadi M, Sahebkar A. Curcumin: An Effective Inhibitor of Interleukin-6. *Curr Pharm Des* 2017; 23(6): 921-931.
  23. Simon A, Allais DP, Duroux JL, Basly JP, Durand-Fontanier S, Delage C. Inhibitory effect of curcuminoids on MCF-7 cell proliferation and structure-activity relationships. *Cancer Lett* 1998; 129(1): 111-116.
  24. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical

- and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23(1A): 363-398.
25. Jiang MC, Yang Yen HF, Yen JJY, Lin JK. Curcumin induces apoptosis in immortalized NIH 3T3 and malignant cancer cell lines. *Nutr Cancer* 1996; 26(1): 111-120.
  26. Gautam SC, Xu YX, Pndolia KR, Janakiraman N, Chapman RA. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer agent curcumin (diferuloylmethane). *Biochem Pharmacol* 1998; 55(8): 1333-1337.
  27. Plummer S, Wakelin D, Bouer M, Shepherd P, Howells L, Gescher A, et al. Inhibition of growth of colon tumour cells by curcumin correlates with inhibition of the I $\kappa$ B kinase and down regulation of cyclin D1. *Br J Cancer* 2000; 83(Suppl. 1): 20.
  28. Han SS, Chung ST, Robertson DA, Ranjan D, Bondada S. Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by down regulation of egr-1, c-myc, bcl-XL, NF-kappa B, and p53. *Clin Immunol* 1999; 93(2): 152-161.
  29. Bhaumik S, Jyothi MD, Khar A. Differential modulation of nitric oxide production by curcumin in host macrophages and NK cells. *FEBS Lett* 2000; 483(1): 78-82.
  30. Yan C, Jamaluddin MS, Aggarwal B, Myers J, Boyd DD. Gene expression profiling identifies activating transcription factor 3 as a novel contributor to the proapoptotic effect of curcumin. *Mol Cancer Ther* 2005; 4(2): 233-241.
  31. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003; 9(1): 161-168.
  32. Ayoubi AR, Valizadeh R, Omid A, Abolfazli M. Evaluation of Turmeric (*Curcuma longa*) effects in preventing consequences of lead acetate in male rats. *J Birjand Univ Med Sci* 2014; 21(1): 68-76.
  33. Beevers CS, Zhou H, Huang S. Hitting the Golden TORget: Curcumin's Effects on mTOR Signaling. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13(7): 988-994.
  34. Chen AP, Xu J. Activation of PPAR gamma by curcumin inhibits Moser cell growth and mediates suppression of gene expression of cyclin D1 and EGFR. *Am J Physiol* 2005; 288(3): G447-G456.
  35. Sharma A, Gautam S, Jadhav SS. Spice extracts as dosemodifying factors in radiation inactivation of bacteria. *J Agric Food Chem* 2000; 48(4): 1340-1344.
  36. Hanif R, Qiao L, Shiff SJ, Rigas B. Curcumin, a natural plant phenolic food additive inhibits cell proliferation and induces cell cycle changes in colon adenocarcinoma cell lines by a prostaglandin-independent pathway. *J Lab Clin Med* 1997; 130(6): 576-584.
  37. Chen H, Zhang ZS, Zhang YL, Zhou DY. Curcumin inhibits cell proliferation by interfering with the cell cycle and inducing apoptosis in colon carcinoma cells. *Anticancer Res* 1999; 19(5A): 3675-3680.
  38. Mori H, Niwa K, Zhang Q, Yamada Y, Sakata K, Yoshimi N. Cell proliferation in cancer prevention; effects of preventive agents on estrogen-related endometrial carcinogenesis model and on an in vitro model in human colorectal cells. *Mutat Res* 2001; 480-481: 201-207.
  39. Yang G, Qiu J, Wang D, Tao Y, Song Y, Wang H, et al. Traditional Chinese Medicine Curcumin Sensitizes Human Colon Cancer to Radiation by Altering the Expression of DNA Repair-related Genes. *Anticancer Res* 2018; 38(1): 131-136.

40. Ahadi M, Naseh V, salehipour M. The *HER-2* as a Target Gene of Curcumin to Protect Hepatocytes Against the Arsenic-induced Carcinoma in Mice. *Iran J Pathol* 2017; 12(2): 158-164.
41. Huang TS, Lee SC, Lin JK. Suppression of c-Jun/AP-1 activation by an inhibitor of tumor promotion in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(12): 5292-5296.
42. Chen YR, Tan TH. Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway by curcumin. *Oncogene* 1998; 17(2): 173-178.
43. Scott DW, Loo G. Curcumin-induced GADD153 gene upregulation in human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004; 25(11): 2155-2164.
44. Pourhanifeh MH, Darvish M, Tabatabaeian J, Rabbani Fard M, Mottaghi R, Azadchehr MJ, et al. Therapeutic role of curcumin and its novel formulations in gynecological cancers. *J Ovarian Res* 2020; 13(1): 130.
45. Rattis BAC, Ramos SG, Celes MRN. Curcumin as a Potential Treatment for COVID-19. *Front Pharmacol* 2021; 12: 675287.
46. Martin SS, Joshi PH, Michos ED. Lipids in Coronary Heart Disease. *Translational Research in Coronary Artery Disease. Pathophysiology to Treatment* 2016: 67-80.
47. Shin SK, Ha TY, McGregor RA, Choi MS. Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(12): 1829-1840.
48. Nakagawa K, Zingg JM, Kim SH, Thomas MJ, Dolnikowski GG, Azzi A, et al. Differential cellular uptake and metabolism of curcuminoids in monocytes/macrophages: Regulatory effects on lipid accumulation. *Br J Nutr* 2014; 112(1): 8-14.
49. 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.
50. Gupta B, Ghosh B. Curcuma longa inhibits TNF-alpha induced expression of adhesion molecules on human umbilical vein endothelial cells. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21(11): 745-757.
51. Chan MM. Inhibition of tumor necrosis factor by curcumin, a phytochemical. *Biochem Pharmacol* 1995; 49(11): 1551-1556.
52. Gupta B, Ghosh B. Curcuma longa inhibits TNF-alpha induced expression of adhesion molecules on human umbilical vein endothelial cells. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21(11): 745-757.
53. Palange AL, Mascolo DD, Singh J, De Franceschi MS, Carallo C, Gnasso A, et al. Modulating the vascular behavior of metastatic breast cancer cells by curcumin treatment. *Front Oncol* 2012; 2: 161.
54. Dragos D, Gilca M, Gaman L, Vlad A, Iosif L, Stoian I, et al. Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients* 2017; 9(1): 70.
55. Kim YS, Young MR, Bobe G, Colburn NH, Milner JA. Bioactive food components, inflammatory targets, and cancer prevention. *Cancer Prev Res* 2009; 2(3): 200-208.
56. Vecchi Brumatti L, Marcuzzi A, Tricarico PM, Zanin V, Girardelli M, Bianco AM. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. *Molecules* 2014; 19(12): 21127-21153.
57. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA, et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and

- arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and  $\text{Ca}^{2+}$  signaling. *Biochem Pharmacol* 1999; 58(7): 1167-1172.
58. Kawashima H, Akimoto K, Jareonkitmongkol S, Shirasaka N, Shimizu S. Inhibition of rat liver microsomal desaturases by curcumin and related compounds. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60(1): 108-110.
  59. Joe B, Lokesh BR. Role of capsaicin, curcumin and dietary n-3 fatty acids in lowering the generation of reactive oxygen species in rat peritoneal macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1224(2): 255-263.
  60. Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J* 2003; 371(pt3): 887-895.
  61. Hyunsung C, Yang-Sook C, Yong Jae Sh, Sang Kyu Y, Myung-Suk K, Jong-Wan P. Curcumin attenuates cytochrome P450 induction in response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by ROS-dependently degrading AhR and ARNT. *Cancer Sci* 2008; 99(12): 2518-2524
  62. Piper JT, Singhal SS, Salameh MS, Torman RT, Awasthi YC, Awasthi S. Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: The effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30(4): 445-456.
  63. Mudduluru G, George-William JN, Muppala S, Asangani IA, Kumarswamy R, Nelson LD, et al. Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer. *Biosci Rep* 2011; 31(3): 185-197.
  64. Killian PH, Kronske E, Michalik KM, Barbieri O, Astigiano S, Sommerhoff CP, et al. Curcumin inhibits prostate cancer metastasis in vivo by targeting the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Carcinogenesis* 2012; 33(12): 2507-2519.
  65. Zhang L, Cheng X, Gao Y, Zhang C, Bao J, Guan H, et al. Curcumin inhibits metastasis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via down-regulation of the TGF- $\beta$ /Smad2/3 signaling pathway. *Exp Cell Res* 2016; 341(2): 157-165.
  66. Jiang MC, Yang-Yen HF, Yen JJ, Lin JK. Curcumin induces apoptosis in immortalized NIH 3T3 and malignant cancer cell lines. *Nutr Cancer* 1996; 26(1): 111-120.
  67. Chen YC, Kuo TC, Lin-Shiau SY, Lin JK. Induction of HSP70 gene expression by modulation of  $\text{Ca}^{+2}$  ion and cellular p53 protein by curcumin in colorectal carcinoma cells. *Mol Carcinog* 1996; 17(4): 224-234.
  68. Woo MS, Jung SH, Kim SY, Hyun JW, Ko KH, Kim WK, et al. Curcumin suppresses phorbol ester-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting the PKC to MAPK signaling pathways in human astrogloma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335(4): 1017-1025.
  69. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. *J Biol Chem* 2000; 275(1): 444-450.
  70. Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, Chrul S, Bandorowicz-Pikula J, Sikora E, et al. Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS Lett* 1998; 433(3): 287-293.

71. Rao J, Xu DR, Zheng FM, Long ZJ, Huang SS, Wu X, et al. Curcumin reduces expression of Bcl-2, leading to apoptosis in daunorubicin-insensitive CD34<sup>+</sup> acute myeloid leukemia cell lines and primary sorted CD34<sup>+</sup> acute myeloid leukemia cells. *J Transl Med* 2011; 9: 71.
72. Shankar S, Srivastava RK. Involvement of Bcl-2 family members, phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT and mitochondrial p53 in curcumin(diferulolylmethane)-induced apoptosis in prostate cancer. *Int J Oncol* 2007; 30(4): 905-918.
73. Yang J, Ning J, Peng L, He D. Effect of curcumin on Bcl-2 and Bax expression in nude mice prostate cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(8): 9272-9278.
74. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA, Bueso-Ramos CE, et al. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor NF-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin. Cancer Res* 2005; 11(20): 7490-7498.
75. Hassan ZK, Daghestani MH. Curcumin effect on MMPs and TIMPs genes in a breast cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3259-3264.
76. Lee KW, Kim JH, Lee HJ, Surh YJ. Curcumin inhibits phorbol ester-induced up-regulation of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 by blocking ERK1/2 phosphorylation and NF-kappaB transcriptional activity in MCF10A human breast epithelial cells. *Antioxid. Redox Signal* 2005; 7(11-12): 1612-1620.
77. Pan MH, Huang TM, Lin JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab. Dispos* 1999; 27(4): 486-494.
78. Commandeur JN, Vermeulen NP. Cytotoxicity and cytoprotective activities of natural compounds. The case of curcumin. *Xenobiotica* 1996; 26(7): 667-680.
79. Rodriguez GA, Shah AH, Gersey ZC, Shah SS, Bregy A, Komotar RJ, et al. Investigating the therapeutic role and molecular biology of curcumin as a treatment for glioblastoma. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8(4) 248-260.
80. Hasan M, Latifi S, Kahn CJF, Tamayol A, Habibey R, Passeri E, et al. The Positive Role of Curcumin-Loaded Salmon Nanoliposomes on the Culture of Primary Cortical Neurons. *Mar Drugs* 2018; 16(7): 218.
81. Zhang S, Zou J, Li P, Zheng X, Feng D. Curcumin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein Eknockout mice by inhibiting Toll-like receptor 4 expression. *J Agric Food Chem* 2018; 66(2): 449-456.
82. Farzaneh S, salehipour M. Attenuating Effect of Curcumin on Diet-induced Hypercholesterolemia in Mice. *International Journal of Medical Laboratory* 2017; 4(4): 299-306.
83. Purusotam Basnet and Natasa Skalko-Basnet. Curcumin: An anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules* 2011; 16(6): 4567-4598.
84. Zhao JF, Ching LC, Huang YC, Chen CY, Chiang AN, Kou YR, et al. Molecular mechanism of curcumin on the suppression of cholesterol accumulation in macrophage foam cells and atherosclerosis. *Mol Natur Food Res* 2012; 56(5): 691-701.
85. Laffitte B A, Joseph SB, Walczak R, Pei L, Wilpitz DC, et al. Autoregulation of the human liver X receptor alpha promoter. *Mol Cell Biol* 2001; 21(22): 7558-7568.

86. Whitney KD, Watson MA, Goodwin B, Galardi CM, Maglich JM, Wilson JG, et al. Liver X receptor (LXR) regulation of the LXRalpha gene in human macrophages. *J Biol Chem* 2001; 276(47): 43509-43515.
87. Chawla A, Repa J J, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294(5548): 1866-1870.
88. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley A T, Neve B, Torra IP, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001; 7(1): 53-58.
89. Zhao J F, Ching L C, Huang Yc, Chen CY, Chiang AN, Kou YR, et al. Molecular mechanism of curcumin on the suppression of cholesterol accumulation in macrophage foam cells and atherosclerosis. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56(5): 691-701.
90. Hung WC, Chen FY, Lee CC, Sun Y, Lee MT, Huang HW. Membrane-Thinning Effect of Curcumin. *Biophys J* 2008; 94(11): 4331-4338.
91. Zhang X, Chen Q, Wang Y, Peng W and Cai H. Effects of curcumin on ion channels and transporters. *Front Physiol* 2014; 5: 94.
92. Shin DH, Nam JH, Lee ES, Zhang Y, Kim SJ. Inhibition of Ca(2+) release-activated Ca(2+) channel (CRAC) by curcumin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) via electrophilic addition to a cysteine residue of Orai1. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 428(1): 56-61.
93. Dash JR, Parija SC. Spasmolytic effect of curcumin on goat ruminal artery is endothelium independent and by activation of sGC. *Res Vet Sci* 2013; 95(2): 588-593.
94. Duncan RS, Goad DL, Grillo MA, Kaja S, Payne AJ, Koulen P. Control of Intracellular Calcium Signaling as a Neuroprotective Strategy. *Molecules* 2010; 15(3): 1168-1195.
95. Liu K, Gui B, Sun Y, Shi N, Gu Z, Zhang T, et al. Inhibition of L-type Ca(2+) channels by curcumin requires a novel protein kinase-theta isoform in rat hippocampal neurons. *Cell Calcium* 2013; 53(3): 195-203.
96. Lin TY, Lu CW, Wang CC, Wang YC, Wang SJ. Curcumin inhibits glutamate release in nerve terminals from rat prefrontal cortex: possible relevance to its antidepressant mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(7): 1785-1793.
97. Shin DH, Seo EY, Pang B, Nam JH, Kim HS, Kim WK, et al. Inhibition of Ca2+-release-activated Ca2+ channel (CRAC) and K+ channels by curcumin in Jurkat-T cells. *J Pharmacol Sci* 2011; 115(2): 144-154.
98. Singh P, Kesharwani RK, Misra K, Rizvi SI. Modulation of Erythrocyte Plasma Membrane Redox System Activity by Curcumin. *Biochem Res Int* 2016; 2016: 6025245.
99. Ghorbani Z, Hekmatdoost A Mirmiran p. Anti-Hyperglycemic and Insulin Sensitizer Effects of Turmeric and Its Principle Constituent Curcumin. *Int J Endocrinol Metab* 2014; 12(4): e18081.
100. Ishihara M, Itoh M, Miyamoto K, Suna S, Takeuchi Y, Taenaka I, et al. Spermatogenic disturbance induced by di (2-ethylhexyl) phthalate is significantly prevented by treatment with antioxidant vitamins in the rat. *Int J Androl* 2000; 23(2): 85-94.
101. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9): 3110-3114.

102. Adelinik A, Papian Sh, Sharifzadeh Peyvasti V, Salehipour M. Curcumin down regulates INHBB and enhances the anti-oxidant defense system in Testes of Lead-treated Mice. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2016; 8(8): 369-375.
103. Osanloo F, Salehipour M, Khodarahmi P. The role of curcumin in protection of induced TDS (testicular dysgenesis syndrome) testicular cells by phthalate in mice. *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal* 2017; 7(28): 69-77 (Persian).
104. Katarzyna G, Agnieszka B, Marta S, Mart K, Starowicz G, Stryna J. Curcumin influences semen quality parameters and reverses the di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)-induced testicular damage in mice. *Pharmacol Rep* 2014; 66(5): 782-787.
105. Suresh R, Thampiraj S, Stephen A. Antibacterial activities of wild rhizomatous plants - *Curcuma aromatica*, *Curcuma longa* (Zingiberaceae) and synergistic effects of both collected from southern Western Ghats, India. *Int J Sci Res in Biological Sciences* 2018; 5(2): 7-13.
106. Koo BB, Calderazzo S, Bowley BGE, Kolli A, Moss M, Rosene D, et al. Long-term effects of curcumin in the non-human primate brain. *Brain Research Bulletin*. 2018, 142, 88-95.
107. Chaitanya D. Adjunct Therapy with Curcumin for the Treatment of Malaria: Studies in a Murine Model. *Electronic Theses and Dissertation of Indian Institute of Science*. 2018; 3553.
108. Urošević M, Nikolić L, Gajić I, Nikolić V, Dinić A, Miljković V. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. *Antibiotics* 2022, 11(2): 135.
109. Voulgaropoulou SD, van Amelsvoort TAMJ, Prickaerts J, Vingerhoets C. The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Res* 2019; 1725: 146476.
110. Akagi M, Matsui N, Akae H, Hirashima N, Fukuishi N, Fukuyama Y, et al. Nonpeptide neurotrophic agents useful in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci* 2015; 127(2): 155-163.
111. Song X, Zhou H, Sun Y, Huang H. Inhibitory effects of curcumin on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cell damage and APP expression and processing in SH-SY5Y cells transfected with APP gene with Swedish mutation. *Mol Biol Rep* 2020; 47(6): 1-13.
112. Qasem M, El Kurdi R, Patra D. Green Synthesis of Curcumin Conjugated CuO Nanoparticles for Catalytic Reduction of Methylene Blue. *ChemistrySelect* 2020; 5(5): 1694-1704.
113. Saremi K, Rad SK, Tayeb F, Abdulla MA, Karimian H, Majid NA. Gastroprotective activity of a novel Schiff base derived dibromo substituted compound against ethanol-induced acute gastric lesions in rats. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019; 20(1): 13.
114. Ullah F, Asgarov R, Venigalla M, Liang H, Niedermayer G, Münch G, et al. Effects of a solid lipid curcumin particle formulation on chronic activation of microglia and astroglia in the GFAP-IL6 mouse model. *Sci Rep* 2020; 10(1): 2365.
115. Dehghani S, Dalirfardouei R, Jafari Najaf Abadi MH, et al. Topical application of curcumin regulates the angiogenesis in diabetic-impaired cutaneous wound. *Cell Biochem Funct* 2020; 38(5): 558-566.
116. Kah G, Chandran R, Abrahamse H. Curcumin a natural phenol and its therapeutic role in

- cancer and photodynamic therapy: a review. *Pharmaceutics* 2023; 15(2): 639.
117. Yang J, Yang B, Shi J. A Nanomedicine-Enabled Ion-Exchange Strategy for Enhancing Curcumin-Based Rheumatoid Arthritis Therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2023; 62(44): e202310061.
118. Dastani M, Rahimi HR, Askari VR, Jaafari MR, Jarahi L, Yadollahi A, Rahimi, VB. Three months of combination therapy with nano- curcumin reduces the inflammation and lipoprotein (a) in type 2 diabetic patients with mild to moderate coronary artery disease: Evidence of a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Biofactors* 2023; 49(1): 108-118.
119. Fathi H, Mogharabi Manzari M, Ebrahimi MA, Bakhshi Khaniki G, Gholipour A. Phytochemical and Biological Effects of *Acorus calamus* (Acoraceae) in Traditional Medicine and Laboratory and Clinical Studies and Health Products. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2023; 33(224): 192-206 (Persian).