Effect of Curcumin on Hippocampal Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Rat Model for Alzheimer's Disease

Seyed Damoon Sadoughi[1*], Jina Khayatzadeh[2]

[1]Young Researchers and Elite Club, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
[2]Department of Biology, Faculty of Sciences, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: **18 Apr 2017** ***Revised:*** **11 Jul 2017** ***Accepted*****: 24 Jul 2017**

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease of the central nervous system. Neuronal injury and oxidative stress in AD increases the level of inflammatory cytokines. Curcumin has antioxidant and neuroprotective properties. The aim of this study was to determine the effect of curcumin on hippocampal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and serum levels of inflammatory cytokines in an experimental model of AD. ***Materials and Methods:*** 28 male rats divided into 4 groups: Control group (30 days, intraperitoneal injection of DMSO), AD control group (30 days, intraperitoneal injection of DMSO, after induction of AD) and two AD treatment groups with application of 50 and 100 mg/kg of curcumin (30 days, intraperitoneal injection of curcumin, after induction of AD). AD was induced by intraperitoneal injection of 8 mg/kg trimethyltin chloride. At the end of the treatment period, the hippocampal levels of BDNF and serum levels of different cytokines (TNF-α, IL-1β and IL-6) were measured by ELISA method. ***Results:*** Compared to AD control group, administration of curcumin with dose of 100 mg/kg significantly increased the hippocampal levels of BDNF (P=0.002) and decreased the serum levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 (P=0.001). ***Conclusion:*** Administration of curcumin may decrease the serum levels of inflammatory cytokines in AD, possibly via enhancement of the hippocampal levels of BDNF. This study suggests the protective effect of curcumin against neuronal damages and oxidative stress in AD.

Key words:

1. Curcumin
2. Rats
3. Brain-Derived Neurotrophic Factor

***Corresponding Author:** Seyed Damoon Sadoughi

E-mail: *Damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]

اثر کورکومین بر سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی در مدل موش صحرایی در بیماری آلزایمر

سید دامون صدوقی[1*]، جینا خیاط‌زاده[2]

[1]باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

[2]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۹ فروردین ۱۳۹۶ **اصلاحیه:** ۲۰ تیر ۱۳۹۶ **تاریخ پذیرش:** ۲ مرداد ۱۳۹۶

چـــــکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر یک بیماری تحلیل برندهٔ پیش‌روندهٔ سیستم اعصاب مرکزی است. آسیب نورونی و استرس اکسیداتیو در بیماری آلزایمر سطح سایتوکین‌های التهابی را افزایش می‌دهد. کورکومین خواص آنتی‌اکسیدانی و حفاظت عصبی دارد. هدف از این مطالعه تعیین اثر کورکومین بر سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی در مدل آزمایشگاهی بیماری آلزایمر بود. ***مواد و روش‌ها:*** ۲۸ موش صحرایی نر به ۴ گروه: شاهد (۳۰ روز، تزریق داخل صفاقی DMSO)، گروه شاهد آلزایمری (۳۰ روز، تزریق داخل صفاقی DMSO، پس از القاء آلزایمر) و دو گروه آلزایمری تحت تیمار با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین (۳۰ روز، تزریق داخل صفاقی کورکومین، پس از القاء آلزایمر) تقسیم شدند. بیماری آلزایمر توسط تزریق داخل صفاقی ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم تری‌متیل‌تین کلراید القاء شد. در پایان دورهٔ درمان، سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و سطح سرمی سایتوکین‌های مختلف (TNF-α, IL-1β, IL-۶) توسط روش الایزا سنجش شد. ***یافته‌ها:*** در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری، تجویز کورکومین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش معنی‌داری در سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (P=۰/۰۰۲) و کاهش سطح سرمی TNF-α، IL-1β و IL-۶ (P=۰/۰۰۱) داشت. ***نتیجه‌گیری:*** تجویز کورکومین ممکن است با کاهش سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی در بیماری آلزایمر، موجب افزایش سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز شود. این مطالعه اثر محافظتی کورکومین علیه آسیب‌های نورونی و استرس اکسیداتیو در بیماری آلزایمر را پیشنهاد می‌دهد.

کلید واژه‌ها:

۱. کورکومین
۲. موش صحرایی
۳. فاکتـــور نوروتروفیـــک مشـــتق از مغـــز

* **نویسنده مسئول:** سید دامون صدوقی

آدرس الکترونیکی: *Damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]

مقدمه

آلزایمر رایج‌ترین شکل زوال عقل است و شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد. در بیماری آلزایمر نورون‌های ویژه‌ای در نواحی مرتبط با اعمال شناختی تخریب می‌شوند و در اثر آن یادگیری و حافظه مختل خواهد شد. از ویژگی‌های مهم نوروپاتولوژیک این بیماری، تخریب نورون‌های بزرگ کولینرژیک هستهٔ قاعده‌ای ماینرت[1] می‌باشد. طبق تحقیقات انجام شده تخریب این بخش مسئول بسیاری از نواقص شناختی و حافظه‌ای این بیماری می‌باشد. همچنین یادگیری و حافظه ارتباط نزدیکی با فعالیت سیستم کولینرژیک مغز دارد و هستهٔ قاعده‌ای ماینرت منبع اصلی نورون‌های کولینرژیکی است که به قشر مغز و هیپوکامپ می‌رود (۱).

نوروتروفین‌ها دسته‌ای از فاکتورهای رشد عصب با ساختار پروتئینی هستند که علاوه بر تکامل سیستم عصبی نقش ارزشمندی در حفاظت و شکل‌پذیری نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی بر عهده دارند. همچنین توانایی تمایز سلول‌های بنیادی به نورون‌ها را دارا می‌باشند. نوروتروفین‌ها شامل فاکتور رشد عصبی[2]، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز[3]، نوروتروفین-۳[4] و نوروتروفین-۴ می‌باشند (۲). فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز به‌عنوان یکی از فعال‌ترین نوروتروفین‌ها نقش مهمی در سیستم عصبی ایفاء می‌کند. این فاکتور با اتصال به گیرنده‌های تیروزین کینازی سبب راه اندازی آبشارهای درون سلولی شده و در نهایت موجب تولید و تمایز نورون‌های جدید، بهبود ارتباطات نورونی و سبب توسعهٔ سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌شود. همچنین مشخص شده است بیشترین فعالیت فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکامپوس و بخش قشری مغز می‌باشد (۳). در بیماران آلزایمری علاوه بر تخریب نورون‌های هیپوکامپوس، کاهش محسوسی در سطح ترشح نوروتروفین‌ها به‌ویژه فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز مشاهده می‌شود. با توجه به نقش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در کاهش التهاب، کاهش ترشح آن در بیماران آلزایمری سبب افزایش سطح سایتوکین‌های التهابی می‌شود (۴).

سایتوکین‌ها بر اساس ساختار و عملکرد به انواع اینترلوکین‌ها، اینترفرون‌ها، فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا[5]، فاکتورهای رشد و کموکاین‌ها دسته‌بندی می‌شوند. فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا جزء سایتوکین‌های پیش التهابی است و میزان آن در پاسخ به عفونت، تروما، ایسکمی، ضربه، آسیب سیستم عصبی و بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[6] افزایش می‌یابد (۵). در بیماران مبتلا به آلزایمر در اثر تخریب نورون‌ها سطح فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا در مایع مغزی نخاعی افزایش می‌یابد. همچنین مشخص شده است استفاده از داروهای ضد التهاب سبب کاهش احتمال ابتلاء و نیز کاهش روند پیشرفت بیماری آلزایمر می‌شود (۶).

روش‌های متفاوتی جهت القاء آلزایمر تجربی در نمونه‌های آزمایشگاهی وجود دارد که شامل تزریق داخل بطنی بتا آمیلوئید (۷) و تزریق استرپتوزوسین است (۸). یکی از روش‌های القاء آلزایمر تجربی، تزریق درون صفاقی نوروتوکسین تری‌متیل‌تین کلراید[7] است. این ترکیب به‌عنوان تخریب کنندهٔ نورون‌های سیستم عصبی مرکزی موجب خروج لاکتات دهیدروژناز سلولی و افزایش سطح سرمی آن می‌شود. تری‌متیل‌تین کلراید موجب القاء آپوپتوز در سلول‌های گرانولار مخچه می‌شود. همچنین سبب کاهش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در نواحی مختلف هیپوکامپ می‌شود (۹).

عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن سبب ایجاد استرس اکسیداتیو[8] می‌شود (۱۰). طی تحقیقات انجام شده یکی از مهم‌ترین علل بیماری آلزایمر استرس اکسیداتیو است که توسط افزایش تجمع رادیکال‌های آزاد در سلول‌های عصبی ایجاد می‌شود. همچنین کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی[9] در سلول‌های عصبی می‌شود. تحقیقات نشان داده است یکی از مهم‌ترین عامل دفاعی علیه رادیکال‌های آزاد، آنتی‌اکسیدان‌ها هستند (۱۱).

زردچوبه با نام علمی *Curcuma longa* از خانوادهٔ Zingiberaceae می‌باشد. کورکومین مادهٔ مؤثرهٔ ریزوم گیاه زردچوبه و یک پلی‌فنول است (۱۲). مشخص شده است کورکومین می‌تواند عامل حفاظتی قدرتمندی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو سلولی باشد و نیز با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود موجب مهار رادیکال‌های آزاد شود. همچنین با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اثرات محافظتی خود را بر سلول‌ها اعمال می‌کند (۱۳). طی مطالعات انجام شده کورکومین می‌تواند مانع تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا در شرایط برون‌تنی شود همچنین موجب مهار ساختارهای الیگومری و فیبریلی پروتئین آمیلوئید بتا می‌شود (۱۴). گزارش شده است تجویز کورکومین به صورت وابسته به دوز در حیوانات صرعی موجب بهبود توانایی نگهداری و یادآوری اطلاعات در آزمون اجتنابی غیرفعال می‌شود. همچنین موجب بهبود حافظهٔ فضایی در حیوانات صرعی

[1] Nucleus basalis of meynert
[2] Nerve growth factor
[3] Brain-derived neurotrophic factor
[4] Neurotrophin-3
[5] Tumor necrosis factor-alpha
[6] Neurodegenerative diseases
[7] Trimethyltin chloride
[8] Oxidative stress
[9] Lipid peroxidation

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]

می‌شود (۱۵). مشخص شده است عصارهٔ زردچوبه به علت اثرات آنتی‌اکسیدانی، دانسیتهٔ سلول‌های نوروگلیال را پس از کمپرسیون عصب سیاتیک افزایش می‌دهد. گزارش شده است خواص آنتی‌اکسیدانی عصارهٔ زردچوبه مسیرهای آپوپتوزی فعال شده در اثر ضایعهٔ محیطی عصب را غیرفعال می‌سازد (۱۶). در پژوهشی مشخص شد کورکومین می‌تواند سبب کاهش آسیب اکسیداتیو DNA و کاهش سایتوکین‌های التهابی در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود (۱۷). با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی آلزایمر و اثرات آنتی‌اکسیدانی و حفاظت عصبی[10] کورکومین، این پژوهش با هدف تعیین اثر کورکومین بر سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر انجام شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های آزمایشی

در این مطالعهٔ تجربی آزمایشگاهی از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار[11] استفاده شد. موش‌های صحرایی با محدودهٔ وزنی ۶±۱۸۰ گرم از موسسهٔ تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی مشهد تهیه شدند. حیوانات در دمای محیطی ۲±۲۴ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۶±۳۵ درصد و دورهٔ روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات شفاف (رازی راد، ایران) قرار داشتند و آب به مقدار کافی توسط بطری پلاستیکی ۵۰۰ میلی‌لیتر در اختیار آن‌ها قرار داده شد. همچنین از غذای فشرده مخصوص موش با فرمول استاندارد (دانه‌داران توس، ایران) تغذیه نمودند. به‌منظور حصول سازش با محیط، آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل ۱۰ روز بعد از استقرار حیوانات به انجام رسید. تعداد ۲۸ سر موش صحرایی به صورت تصادفی به ۴ گروه (در هر گروه ۷ سر موش صحرایی) شامل گروه‌های شاهد، آلزایمری و دو گروه آلزایمری دریافت‌کنندهٔ کورکومین (Sigma-Aldrich, USA) با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. لازم به ذکر است تمام مراحل آزمایش بر اساس دستورالعمل کمیتهٔ اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی زیر نظر باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان واحد مشهد در سال ۱۳۹۵ طراحی و اجرا شد.

القاء مدل حیوانی آلزایمر و تیمارها

به‌منظور القاء بیماری آلزایمر در موش‌های صحرایی گروه شاهد آلزایمری و دو گروه آلزایمری دریافت‌کنندهٔ کورکومین با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از نوروتوکسین تری‌متیل‌تین کلراید (Sigma-Aldrich, USA)، به صورت درون صفاقی و تک دوز به میزان ۸ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد (۹). موش‌های صحرایی گروه شاهد روزانه به مدت ۳۰ روز به میزان حجم کورکومین تزریقی (۰/۵ میلی‌لیتر) محلول DMSO[12] (Sandoz, Canada) به‌عنوان حلال کورکومین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. موش‌های صحرایی گروه شاهد آلزایمری پس از القاء آلزایمر توسط تری‌متیل‌تین کلراید، روزانه به مدت ۳۰ روز به میزان حجم کورکومین تزریقی محلول DMSO به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. دو گروه آلزایمری دریافت کنندهٔ کورکومین پس از القاء آلزایمر، روزانه به مدت ۳۰ روز به صورت داخل صفاقی با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن تیمار شدند.

سنجش‌های بیوشیمیایی

در پایان دورهٔ تیمار، موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین هیدروکلراید[13] (Rotexmedica, Germany) و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین[14] (Serva, Germany) بیهوش شدند. پس از جداسازی سر حیوان مغز به طور کامل از جمجمه خارج و پس از شستشو با محلول سالین بر روی یخ قرار داده شد. هیپوکامپ در زیر استروسکوپ[15] از مابقی قسمت‌های مغز جدا شد و به همراه بافر تریس[16] به مدت ۲ دقیقه با دستگاه هموژنایزر مدل Ultra turrax T25 digital (IKA, Germany) با ۵۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه شد و محلول هموژنیزه شده، سانتریفوژ مدل Z366 (Hermle, Germany) شد. برای جلوگیری از تخریب آنزیم‌ها و پروتئین‌ها، تمامی مراحل در دمای ۴ درجهٔ سانتی‌گراد (سانتریفوژ یخچال‌دار) انجام شد و از محلول ۰/۵ میلی‌مولار PMSF[17] (Sigma-Aldrich, Germany) به‌عنوان مهارکنندهٔ پروتئازها استفاده شد. پس از انجام سانتریفوژ، محلول رویی شفاف از بقیهٔ محلول جدا شد، بخش زیرین رسوب کرده دور ریخته شد و از محلول شفاف رویی جهت سنجش استفاده گردید (۱۸).

فاکتورهای پژوهش حاضر توسط روش الایزا، دستگاه الایزاریدر مدل 2100 (Stat Fax, USA) و کیت‌های شرکت فاین تست (Finetest, China) سنجش شد. کیت BDNF دارای حساسیت> ۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، محدودهٔ ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، TNF-α دارای حساسیت> ۹/۳۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، محدودهٔ ۱۰۰۰-۱۵/۶۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، IL-1β[18] دارای حساسیت> ۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، محدودهٔ ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، IL-6 دارای حساسیت> ۳۷/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، محدودهٔ ۴۰۰۰-۶۲/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد.

[10] Neuroprotective
[11] Wistar
[12] Dimethyl sulfoxide
[13] Ketamine hydrochloride
[14] Xylazine
[15] Stereoscope
[16] Tris buffer
[17] Phenylmethylsulfonyl fluoride
[18] Interleukin-1β

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]

آنالیز آماری

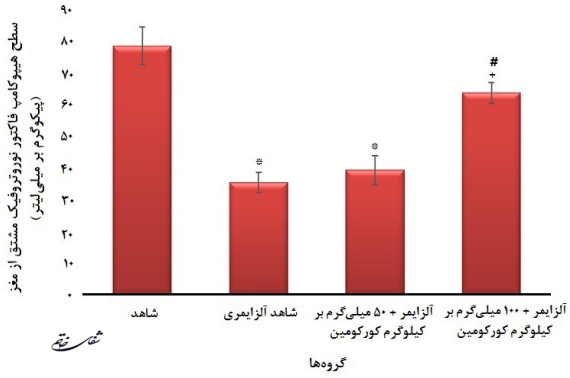
اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۲۰ تحلیل شد. با توجه به اینکه نتایج به دست آمده کمّی است، توسط آزمون کلوموگروف-اسمیرنوف[19] طبیعی بودن توزیع داده‌ها بررسی شد (P=۰/۰۸۹). جهت مقایسهٔ میانگین بین گروه‌های مورد آزمایش از آنالیز واریانس یکطرفه[20] و جهت مقایسهٔ زوج گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی[21] استفاده شد. همچنین نتایج به دست آمده به همراه محاسبات آماری مربوطه به صورت خطای معیار میانگین±میانگین (Mean±SEM) گزارش شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد (P<۰/۰۵).

یافته‌ها

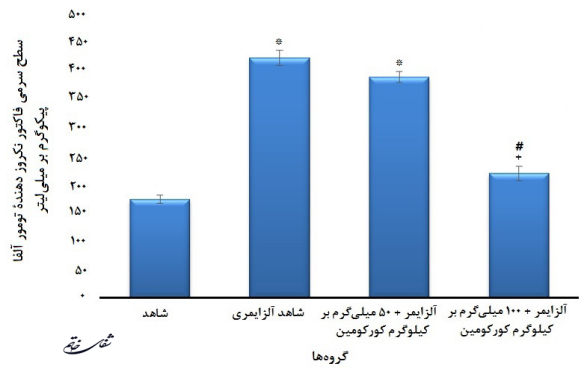
نتایج حاصل از تحلیل داده‌های این مطالعه نشان داد سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در گروه شاهد آلزایمری و گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش یافت (P=۰/۰۰۱). در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری، سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در گروه آلزایمری تحت تیمار با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین به طور معنی‌داری افزایش یافت (P=۰/۰۰۳). در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری، سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین اختلاف معنی‌داری نداشت (P=۰/۰۷۸)-(نمودار ۱).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد سطح سرمی فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا در گروه شاهد آلزایمری و گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت (P=۰/۰۰۱). در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری، سطح سرمی فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا در گروه آلزایمری تحت تیمار با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین به طور معنی‌داری کاهش یافت (P=۰/۰۰۹). در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری، سطح سرمی فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا در گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین اختلاف معنی‌داری نداشت (P=۰/۰۸۴)-(نمودار ۲).

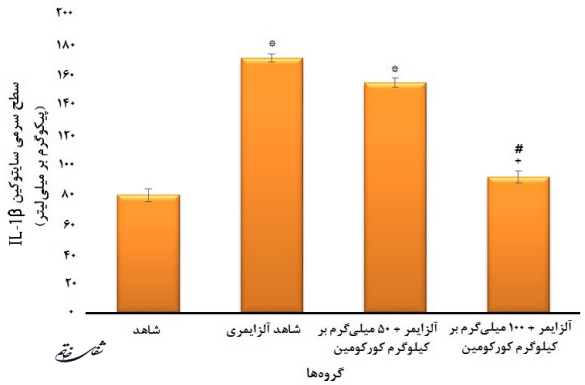
نتایج پژوهش حاضر نشان داد سطح سرمی IL-1β در گروه شاهد آلزایمری و گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت (P=۰/۰۰۲). سطح سرمی IL-1β در گروه آلزایمری تحت تیمار با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری به طور معنی‌داری کاهش یافت (P=۰/۰۱۴). سطح سرمی IL-1β در گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری اختلاف معنی‌داری نداشت (P=۰/۰۷۱)-(نمودار ۳).



نمودار ۱- مقایسهٔ سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه.
* P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد.
+ P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری.
# P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین.



نمودار ۲- مقایسهٔ سطح سرمی فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه.
* P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد.
+ P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری.
# P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم کورکومین.

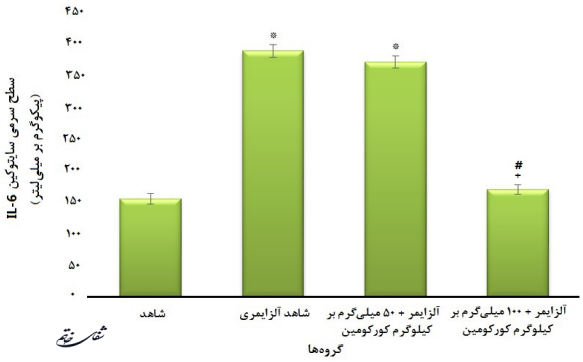


نمودار ۳- مقایسهٔ سطح سرمی سایتوکین IL-1β به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه.
* P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد.
+ P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری.
# P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم کورکومین.

[19] Kolmogorov-Smirnov
[20] One-way ANOVA
[21] Tukey

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]

نتایج پژوهش حاضر نشان داد سطح سرمی IL-6 در گروه شاهد آلزایمری و گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت (P=۰/۰۰۱). سطح سرمی IL-6 در گروه آلزایمری تحت تیمار با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری به طور معنی‌داری کاهش یافت (P=۰/۰۱۱). سطح سرمی IL-6 در گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری اختلاف معنی‌داری نداشت (P=۰/۰۹۷)-(نمودار ۴).



نمودار ۴- مقایسهٔ سطح سرمی سایتوکین IL-6 به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه.
* P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد.
+ P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد آلزایمری.
# P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه آلزایمری تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثر کورکومین بر سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج به دست آمده تزریق نوروتوکسین تری‌متیل‌تین کلراید منجر به ایجاد مدل آلزایمر تجربی در موش‌های صحرایی شد. پژوهشی نشان داد مسمومیت ناشی از تری‌متیل‌تین کلراید در موش‌های آزمایشگاهی سبب القاء ضایعاتی در سیستم عصبی مرکزی و بروز اختلالات رفتاری و شناختی می‌شود. همچنین تری‌متیل‌تین کلراید سبب کاهش تراکم سلول‌های گرانولار مخچه می‌شود (۱۹). در پژوهشی دیگر عنوان شد تری‌متیل‌تین کلراید سبب القاء آسیب انتخابی و مرگ نورونی در سیستم عصبی جوندگان می‌شود. همچنین دارای اثرات نوروتوکسیک بالقوه در سیستم لیمبیک به‌ویژه هیپوکامپ می‌باشد (۲۰). گزارش تزریق تری‌متیل‌تین کلراید با تخریب هیپوکامپ موجب القاء آلزایمر تجربی می‌شود (۱۸).

نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در موش‌های صحرایی مدل آلزایمر تجربی ناشی از تزریق نوروتوکسین تری‌متیل‌تین کلراید در مقایسه با موش‌های سالم به طور معنی‌داری کاهش و سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی در موش‌های شاهد آلزایمری افزایش معنی‌داری داشت. طی تحقیقات انجام شده سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در مدل دژنراسیون هیپوکامپ ناشی از تری‌متیل‌تین کلراید کاهش یافت. این امر سبب کاهش عملکرد حافظهٔ فضایی می‌شود (۲۱). با توجه به نقش تنظیمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در تمایز نورونی، شکل‌پذیری سیناپسی و روندهای مرگ سلولی، مشخص شده است بین مقادیر پایین فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و بیماری آلزایمر رابطهٔ مستقیمی وجود دارد و تری‌متیل‌تین کلراید با القاء ضایعاتی در سیستم عصبی مرکزی موجب کاهش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز می‌شود (۲۲). پژوهش‌های مختلف به نقش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در بیماری آلزایمر اشاره دارند، به گونه‌ای که سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی کاهش می‌یابد. همچنین مسمومیت با تری‌متیل‌تین کلراید با تحلیل هیپوکامپ سبب کاهش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز می‌شود (۲۳). همسو با نتایج پژوهش حاضر گزارش شد آلزایمر القاء شده توسط تری‌متیل‌تین کلراید علاوه بر کاهش حجم هیپوکامپ و تغییرات ساختاری و نوروشیمیایی در سطوح نوروتروفین‌ها موجب افزایش سطح سرمی سایتوکین‌ها از جمله فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا می‌شود (۲۴). همچنین مشخص شده است در مبتلایان به بیماری آلزایمر سطح فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا به‌عنوان یک عامل التهاب افزایش می‌یابد (۲۵). تحقیقات نشان داد یکی از دلایل بروز التهاب در مغز بیماران آلزایمری، تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی است که می‌تواند موجب بروز التهاب شود. بدین صورت که پلاک‌های آمیلوئیدی به داخل سلول منتقل شده و سبب شروع پاسخ‌های التهابی می‌شود (۲۶). همچنین مشخص شد کلسترول محلول و ذرات پروتئینی به گیرندهٔ CD36 متصل و سبب ورود این ترکیبات به سلول‌های عصبی می‌شود. ورود این ترکیبات موجب تشکیل کریستال‌های نامحلول و آمیلوئیدها شده و در نهایت سبب تخریب ماکروفاژ و افزایش سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین 1β می‌شود (۲۷).

در پژوهش حاضر مشخص شد در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه آلزایمری، سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر تجربی تحت تیمار با کورکومین به طور معنی‌داری افزایش و سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی کاهش یافت. تحقیقات نشان داد مصرف کورکومین در طی قرارگیری طولانی‌مدت در معرض استات سرب موجب افزایش سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز موش‌های صحرایی نمی‌شود اما از کاهش آن در اثر مسمومیت با استات سرب جلوگیری می‌کند (۲۸). همچنین مشخص شده است کورکومین

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]

می‌توانند در برابر مسمومیت خارج سلولی ناشی از گلوتامات در قشر مغز موش‌های آزمایشگاهی با افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز اثر محافظتی داشته باشد (۲۹). در پژوهشی دیگر مشخص شد اثر حفاظتی کورکومین در برابر اختلال شناختی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش بیان ژن فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز می‌باشد (۳۰). محققین نشان دادند کورکومین از طریق افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز سبب محافظت نورونی در نورون‌های قشر جوندگان می‌شود (۳۱). با توجه به نقش آنتی‌اکسیدانی کورکومین گزارش شده است تجویز کورکومین به موش‌های آزمایشگاهی با کاهش استرس اکسیداتیو و مهار پراکسیداسیون لیپیدی در سلول‌های عصبی از آسیب هیپوکامپ ممانعت به عمل می‌آورد و نیز با افزایش ترشح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز از اختلال یادگیری فضایی ناشی از آلزایمر در ماز آبی موریس جلوگیری می‌کند (۳۲). محققین نشان دادند تجویز کورکومین به صورت وابسته به دوز موجب بهبود توانایی نگهداری اطلاعات و یادآوری در آزمون اجتنابی غیرفعال و موجب بهبود حافظهٔ فضائی در حیوانات صرعی می‌شود. همچنین مشخص شده است در حالت صرع اتوفاژی در برخی نواحی مغز افزایش می‌یابد و کورکومین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند در جهت کاهش اتوفاژی و مرگ نورونی عمل نماید. به‌علاوه، بخشی از اثرات سودمند کورکومین به اثرات حفاظت عصبی آن در جلوگیری از آسیب نورون‌های هیپوکامپ نسبت داده شد (۳۳). گزارش شده است کورکومین با مولکول‌های مؤثر در پاسخ‌های التهابی تداخل دارد و با کاهش فعالیت سیکلواکسیژناز-۲[22]، لیپواکسیژناز[23]، آنزیم نیتریک اکسید سنتاز[24] و مهار تولید سایتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا و اینترلوکین‌ها موجب کاهش التهاب می‌شود (۳۴). همچنین عنوان شد کورکومین با مهار مولکول‌های مؤثر در پاسخ‌های التهابی در پیشگیری و درمان بیماری‌های آرتریت روماتوئید مؤثر است (۳۵). تحقیقات نشان داده است کورکومین فعالیت NF-Kb[25] و ژن‌های پیش التهابی را سرکوب می‌کند. همچنین کورکومین با به دام انداختن گونه‌های فعال اکسیژن مانند آنیون سوپراکسید، هیدروژن پراکساید و رادیکال نیتریت که توسط ماکروفاژها تولید می‌شوند، نقش بسزایی در مقابله با التهاب دارد (۳۶). شواهد تحقیقاتی نشان می‌دهد تجویز طولانی‌مدت کورکومین موجب کاهش درد نوروپاتیک محیطی، در بیماران دیابتی می‌شود. اثر ضد دردی کورکومین تا حدی مربوط به کاهش سطح متابولیت‌های نیتریک اکسید نظیر نیتریت و نیترات در بافت مغز و بخشی هم می‌تواند به علت کاهش سطح فاکتور نکروز دهندهٔ تومور آلفا و سایتوکین‌های التهابی می‌باشد (۳۷). علاوه بر مکانیسم‌های عنوان شده، ذکر این نکته حائز اهمیت است که کورکومین یک آنتی‌اکسیدان قوی است و در مطالعات مختلف با محافظت از سلول‌های عصبی در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو، سبب کاهش التهاب و بهبود اختلالات شناختی ناشی از مدل‌های مختلف آلزایمر شده است (۳۸).

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد تجویز کورکومین با اثر تعدیل کنندهٔ سیستم ایمنی، سطح سرمی سایتوکین‌های پیش التهابی را در مدل مسمومیت ناشی از تری‌متیل‌تین کلراید به‌عنوان الگویی از بیماری آلزایمر، کاهش می‌دهد. در نهایت کورکومین با کاهش التهاب و نقش حفاظت کنندهٔ سلول‌های عصبی موجب افزایش سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر می‌شود. احتمالاً این امر نشان‌دهندهٔ نقش محافظتی کورکومین در برابر تخریب نورونی ناشی از تزریق تری‌متیل‌تین کلراید می‌باشد. اما مطالعات بیشتر در خصوص شناخت سازوکارهای بیوشیمیایی درگیر در حفاظت عصبی ناشی از مصرف کورکومین مورد نیاز است. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم امکانات لازم جهت ارزیابی آزمون‌های رفتاری مانند تعیین اختلالات حافظه، حرکتی و رفتار اکتشافی در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر القاء شده با تری‌متیل‌تین کلراید اشاره کرد.

[22] Cyclooxygenase-2
[23] Lipoxygenase
[24] Nitric oxide synthase
[25] Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]

منابع

1. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven CH. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. Alzheimers Dement. 2016; 12(6): 733-48.

2. Dicou E. Neurotrophins and neuronal migration in the developing rodent brain. Brain Res Rev. 2009; 60(2): 408-17.

3. Allen SHJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. Pharmacol Ther. 2013; 138(2): 155-75.

4. Zhang F, Kang ZH, Li W, Xiao ZH, Zhou X. Roles of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B (BDNF/TrkB) signalling in Alzheimer's disease. J Clin Neurosci. 2012; 19(7): 946-9.

5. Stenken JA, Poschenrieder AJ. Bioanalytical chemistry of cytokines - a review. Analytica Chimica Acta. 2015; 853: 95-115.

6. Cheng X, Shen Y, Li R. Targeting TNF: a therapeutic strategy for Alzheimer's disease. Drug Discov Today. 2014; 19(11): 1822-7.

7. Fedotova J, Soultanov V, Nikitina T, Roschin V, Ordyan N, Hritcu L. Cognitive-enhancing activities of the polyprenol preparation Ropren® in gonadectomized β-amyloid (25–35) rat model of Alzheimer's disease. Physiol Behav. 2016; 157: 55-62.

8. Kosaraju J, Madhunapantula SV, Chinni S, Khatwal RB, Dubala A, Muthureddy Nataraj SK, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by Pterocarpus marsupium and Eugenia jambolana ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease. Behav Brain Res. 2014; 267: 55-65.

9. Corvino V, Marchese E, Giannetti S, Lattanzi W, Bonvissuto D, Biamonte F, et al. The neuroprotective and neurogenic effects of neuropeptide Y administration in an animal model of hippocampal neurodegeneration and temporal lobe epilepsy induced by trimethyltin. J Neurochem. 2012; 122(2): 415-26.

10. Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. Biomed Pharmacother. 2015; 74: 101-10.

11. Jiang T, Sun Q, Chen SH. Oxidative stress: a major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's. Prog Neurobiol. 2016; 147: 1-19.

12. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin. Life Sci. 2006; 78(18): 2081-7.

13. Kant V, Gopal A, Pathak NN, Kumar P, Tandan SK, Kumar D. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. Int Immunopharmacol. 2014; 20(2): 322-30.

14. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS. et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. J Biol Chem. 2005; 280(7): 5892-901.

15. Pan R, Qiu S, Lu DX, Dong J. Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. Chin Med J (Engl). 2008; 121(9): 832-9.

16. Tehranipour M, Khayyatzade J, Javaheri fard R. The protective effects of curcuma longa total extract on spinal cord neuroglia cell degeneration after the sciatic nerve compression in rats. AMUJ. 2010; 13(1): 83-9.

17. Kowluru RA, Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. Nutr Metab (Lond). 2007; 4: 8. Doi: 10.1186/1743-7075-4-8.

18. Bazyar Y, Rafiei S, Hosseini A, Edalatmanesh M A. Effect of endurance exercise training and gallic acid on tumor necrosis factor-α in an animal model of Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2015; 3(3): 21-6.

19. Lee S, Yang M, Kim J, Son Y, Kim J, Kang S. et al. Involvement of BDNF/ERK signaling in spontaneous recovery from trimethyltin-induced hippocampal neurotoxicity in mice. Brain Res Bull. 2016; 121: 48-58.

20. Earley B, Burke M, Leonard BE. Behavioural, biochemical and histological effects of trimethyltin (TMT) induced brain damage in the rat. Neurochem Int. 1992; 21(3): 351-66.

21. Corvino V, Marchese E, Michetti F, Geloso MC. Neuroprotective strantegics in hippocampal neuro degeneration induced by the neurotoxicant trimethylyin. Neurochem Res. 2013; 38(2): 240-53.

22. O'Connell A, Earley B, Leonard BE. The neuroprotective effect of tacrine on trimethyltin induced memory and muscarinic receptor dysfunction in the rat. Neurochem Int. 1994; 25(6): 555-66.

23. Lee S, Yang M, Kim J, Kang S, Kim J, Kim JC, et al. Trimethyltin-induced hippocampal neurodegeneration: a mechanism-based review. Brain Res Bull. 2016; 125:

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]

187-99.

24. Maier WE, Brown HW, Tilson HA, Luster MI, Harry GJ. Trimethyltin increases interleukin (IL)-lα, IL-6 and tumor necrosis factor α mRNA levels in rat hippocampus. J Neuroimmunol. 1995; 59(1-2): 65-75.

25. Licastroa F, Pedrinia S, Caputob L, Annonib G, Davisa LJ, Ferric C, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and α-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? J Neuroimmunol. 2000; 103(1): 97-102.

26. Han S, Park J, Mook-Jung I. Amyloid β-interacting partners in Alzheimer's disease: from accomplices to possible therapeutic targets. Prog Neurobiol. 2016; 137: 17-38.

27. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, Van Gils JM, Deng J, Halle A, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. Nat Immunol. 2010; 11(2): 155-61.

28. Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V. Effects of Curcumin supplementation on BDNF and oxidative/ antioxidative process in rat's hippocampus which exposed to lead. J Gorgan Uni Med Sci. 2011; 13(2): 1-8.

29. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. Exp Neurol. 2006; 197(2): 309-17.

30. 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.

31. 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. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010; 34(1):147-53.

32. Liu D, Wang Z, Gao Z, Xie K, Zhang Q, Jiang H, et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress. Behav Brain Res. 2014; 271: 116-21.

33. Anovadiya1 AP, Sanmukhani JJ, Vadgama VK, Tripathi CB. Evaluation of antiepileptic and memory retention activity of curcumin per se and in combination with antiepileptic drugs. Asian J Pharm Clin Res. 2013; 6(2): 145-8.

34. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. Altern Med Rev. 2009; 14(2): 141-53.

35. Mateen S, Moin S, Zafar A, Khan AQ. Redox signaling in rheumatoid arthritis and the preventive role of polyphenols. Clin Chim Acta. 2016; 463: 4-10.

36. Li W, Suwanwela NC, Patumraj S. Curcumin by down-regulating NF-kB and elevating Nrf2, reduces brain edema and neurological dysfunction after cerebral I/R. Microvasc Res. 2016; 106: 117-27.

37. Banafshe HR, Hamidi GA, Noureddini M, Mirhashemi SM, Mokhtari R, Shoferpour M. Effect of curcumin on diabetic peripheral neuropathic pain: possible involvement of opioid system. Eur J Pharmacol. 2014; 723: 202-6.

38. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: a recent update. Food Chem Toxicol. 2015; 83: 111-24.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.29252/shefa.6.1.1]