



## بررسی اثربخشی زردچوبه در مدیریت استئوآرتریت در دامپزشکی: مروری بر مطالعات موجود

سیدرضا حسینی<sup>۱\*</sup>

۱- دانش آموخته دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

E-mail: Rezahosseini2912@gmail.com

### خلاصه

استئوآرتریت یک بیماری مزمن، دردناک، دژنراتیو و التهابی است که مفاصل سینوویال را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در نهایت منجر به از دست دادن تحرک می‌شود. درمان‌های دارویی موجود اغلب عوارض جانبی دارند و به همین دلیل، جستجو برای درمان‌های مکمل و طبیعی همچنان ادامه دارد. کورکومین، یک ترکیب فعال موجود در زردچوبه (*Curcuma longa*) است، که به دلیل خواص ضدالتهابی قوی خود، به عنوان یک گزینه درمانی امیدوارکننده برای بیماری استئوآرتریت مطرح شده است. هدف از این مطالعه، بررسی جامع شواهد علمی موجود در رابطه با اثربخشی زردچوبه و ترکیب فعال آن، کورکومین، در درمان استئوآرتریت است. برای انجام این مطالعه، پایگاه‌های داده معتبر علمی مانند PubMed، Science Direct و Google Scholar جستجو شدند. کلمات کلیدی جستجو شده عبارتند از: زردچوبه، کورکومین و استئوآرتریت. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف زردچوبه یا کورکومین می‌تواند در کاهش درد، التهاب و بهبود عملکرد مفصل در بیماران مبتلا به استئوآرتریت موثر باشد. فراهمی زیستی کورکومین کم است، اما فرمولاسیون‌های جدیدی در حال توسعه است، اما همچنان نیاز به آزمایش‌های بالینی در مقیاس بزرگ در سگ‌ها و اسب‌ها، همراه با مطالعات دامپزشکی بالینی برای شناسایی راه‌هایی برای افزایش فراهمی زیستی است. همچنین، دوز موثر، مدت زمان درمان و ترکیب بهینه زردچوبه با سایر درمان‌ها، نیازمند مطالعات بیشتری است. علاوه بر این، عوارض جانبی احتمالی مصرف طولانی‌مدت زردچوبه، باید به طور کامل بررسی شود.

**کلمات کلیدی:** زردچوبه، کورکومین، استئوآرتریت، التهاب، دامپزشکی

### ۱. مقدمه

استئوآرتریت، یک فرآیند التهابی و دژنراتیو است که منجر به از دست دادن پیشرونده غضروف مفصلی، آسیب به استخوان ساب‌کندرال و التهاب غشای سینوویال می‌شود و نیز یک بیماری بالقوه غیرقابل برگشت است [۱،۲]. در انسان‌های بیمار، گونه‌های حیوانی همراه و گونه‌های آزمایشگاهی، استئوآرتریت با التهاب، درد، لنگش و کاهش تحرک همراه است. با افزایش شدت و مزمن شدن بیماری، کیفیت زندگی نیز کاهش می‌یابد. ۲۰ درصد از سگ‌های بزرگ‌تر از ۱ سال و ۸۰ درصد از



سگ‌های بالای ۸ سال درجات مختلفی از استئوآرتریت را نشان می‌دهند [۴ و ۳]. علل متعدد و متنوعی در ارتباط با ایجاد این بیماری وجود دارد. این‌ها ممکن است شامل استعداد ژنتیکی، پیری، چاقی، تروما، بیماری‌های عفونی و سیستمیک باشند، اما محدود به آن نمی‌شوند [۱، ۴ و ۵].

مشارکت سیستم ایمنی در پاتوژنز بیماری یکی از عناصر کلیدی است. تحقیقات کنونی همچنان بر نقش سایتوکاین‌هایی که بر شدت و مدت بیماری تأثیر می‌گذارند و عواملی که باعث فعال و غیرفعال‌سازی آن‌ها می‌شوند، متمرکز است [به عنوان مثال، NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa  $\beta$ ) [۲]]. سایتوکاین‌ها نقش کلیدی را در تأثیرگذاری بر فرآیندهای کاتابولیک و آنابولیک در بافت مفصلی که تحت تأثیر فشار بالایی قرار دارند، ایفا می‌کنند [۲]. با ایجاد عدم تعادل بین این دو فرآیند، هموستاز طبیعی مفصل از حالت سالم به وضعیت ملتهب و تخریب‌شده تغییر می‌کند، که منجر به از دست دادن تدریجی عملکرد مفصل و بروز درد می‌شود. سایتوکاین‌ها را می‌توان به انواع التهابی، مانند فاکتور نکروز تومور ( $\text{TNF-}\alpha$ )، اینترلوکین-۱ بتا ( $\text{IL-1}\beta$ ) و اینترلوکین-۶ ( $\text{IL-6}$ ) یا انواع ضدالتهابی مانند  $\text{IL-4}$ ،  $\text{IL-10}$  و  $\text{IL-13}$  تقسیم کرد [۲]. هر دو  $\text{TNF-}\alpha$  و  $\text{IL-1}\beta$  به عنوان ۲ مورد از مهم‌ترین سایتوکاین‌های التهابی مرتبط با استئوآرتریت در نظر گرفته می‌شوند. افزایش غلظت آن‌ها در مایع سینوویال مبتلا به استئوآرتریت، غشای سینوویال، غضروف و لایه استخوان زیرغضروفی یافت می‌شود. آن‌ها مسئول اثرات کاتابولیک مشخص با تخریب غضروف مفصلی هستند [۲ و ۶].

مدیریت استئوآرتریت در حیوانات یک تعهد مادام‌العمر است که شامل یک رویکرد چندوجهی است. توصیه اصلی کنترل علائم بالینی از طریق کاهش درد، بهبود تحرک و در نتیجه کیفیت زندگی و در عین حال محافظت از مفاصل در برابر استئوآرتریت است [۷]. برای کاهش درد و التهاب مرتبط با استئوآرتریت، معمولاً داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) تجویز می‌شود. آنها با مهار سیکلواکسیژناز (COX) و در نتیجه کاهش غلظت پروستاگلاندین‌های پیش التهابی (PGE) عمل می‌کنند. متأسفانه، استفاده از NSAID ها ممکن است با اثرات مضر، به ویژه عوارض جانبی دستگاه گوارش همراه باشد. تزریق استروئید در حیوانات معمولاً برای استئوآرتریت شدید و برای مواردی که به درمان‌های دیگر مقاوم شده اند اختصاص داده می‌شود [۸]. علاوه بر تسکین درد، جلوگیری از تخریب غضروف یک هدف مهم برای درمان است. این امر مستلزم استفاده طولانی مدت از روش‌های ایمن است، در حالی که عدم وجود هر گونه درمانی اهمیت پیشگیری را تقویت می‌کند [۹]. چنین پیشگیری و راه‌حل‌های جایگزین می‌تواند از طریق تغذیه و به‌ویژه مکمل‌های غذایی باشد. استفاده از داروهای گیاهی برای بیماری‌هایی از جمله آرتروز قرن‌ها در چین رایج بوده است. در حالی که تأثیر بیولوژیکی و مولکولی داروهای گیاهی به خوبی شناخته نشده است، نتایج مثبت درمان بالینی منجر به استفاده بیشتر در دامپزشکی شده است [۵].

کورکومین جزء اصلی زردچوبه، ادویه زرد رنگی است که از ریشه گیاه *Curcuma longa* به دست می‌آید. کورکومین یک پلی فنول است و از دیرباز در طب سنتی چینی و آیورودا استفاده شده است [۱۰]. در شرایط آزمایشگاهی، اثرات ضد کاتابولیک، ضد آپوپتوتیک و ضد التهابی کورکومین تا حد زیادی بر روی مدل‌های مختلف کشت سلولی توصیف شده است. نشان داده شد که کورکومین سنتز  $\text{NO}$ ،  $\text{PGE}_2$ ،  $\text{IL-6}$ ،  $\text{IL-8}$ ،  $\text{COX-2}$ ،  $\text{iNOS}$ ،  $\text{MMP-3}$  و  $\text{MMP-9}$  را از طریق مهار انتقال  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  و مسیرهای سیگنالینگ  $\text{TNF-}\alpha$  در کندروسیت‌ها کاهش می‌دهد [۱۱ و ۱۲]. کورکومین همچنین ظرفیت افزایش سنتز کلاژن نوع II را داشت [۱۳]. چندین مطالعه مروری سیستماتیک در مورد استفاده از زردچوبه و



کورکومین در مطالعات استئوآتریت انسانی گزارش شده است [۱۴ و ۱۵]. بررسی ۱۵ مطالعه بالینی به این نتیجه رسید که زردچوبه / کورکومین پتانسیل درمان آرتروز را نشان می‌دهد [۵].

هدف از این مقاله مروری، بررسی شواهد اثربخشی عصاره زردچوبه و یا کورکومین برای ارائه درمان مفید تغییرات التهابی و دژنراتیو موجود در استئوآتریت است. سپس این می‌تواند از انجام آزمایشات بالینی در حیوانات همراه، نیز پشتیبانی کند.

## ۲. روش کار

جستجو در پایگاه‌های معتبر اطلاعاتی مانند PubMed، Science Direct و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی زردچوبه، کورکومین و استئوآتریت انجام شد. فقط مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی در نظر گرفته شده است. این مقاله بر روی مقالات منتشر شده در دهه گذشته در مورد کورکومین و کاربرد آن در استئوآتریت تمرکز دارد، اگرچه برخی از مطالب مورد بحث در مورد سایر آسیب شناسی‌های التهابی نیز کاربرد دارد. در مرور فعلی، ما همچنین مطالعات کنترل نشده که اثر کورکومین بر استئوآتریت را بررسی می‌کردند، وارد کردیم.

## ۳. نتایج و بحث

ما در اینجا مطالعات مختلفی که در رابطه با تاثیر زردچوبه بر استئوآتریت منتشر شده بود، مورد بررسی قرار دادیم. برخی نتایج واقعا امیدوارکننده و دلگرم کننده به نظر می‌رسند و نشان از تاثیر مثبت زردچوبه / کورکومین بر استئوآتریت دارد. با این حال، چندین نگرانی وجود دارد، به ویژه تعداد کم مطالعات، حجم نمونه کوچک. حجم نمونه کوچک ممکن است به این دلیل باشد که در برخی مطالعات، محققان به دلایل اخلاقی به استئوآتریت القایی در حیوانات متوسل می‌شوند. یک جایگزین این است که صاحبان، حیوانات مبتلا به استئوآتریت را عمل کنند، اما در این صورت، چالش این است که صاحبان حیوانات را متقاعد کنیم که به طور جدی در مطالعه شرکت کنند. تعداد بیشتری از حیوانات می‌تواند استحکام تجزیه و تحلیل آماری را افزایش دهد. برای نتیجه گیری در مورد ایمنی و اثربخشی چنین ترکیباتی، نیاز به مطالعات جدی و طراحی شده بیشتری وجود دارد. قبل از شروع هر مطالعه، یک تجزیه و تحلیل آماری باید انجام شود تا با توجه به معیارهای نتیجه، تعداد حیوانات مورد نیاز دقیقاً مشخص شود. یکی دیگر از نگرانی‌های اصلی زردچوبه عدم وجود اطلاعات در مورد فراهمی زیستی آن‌ها است. فرمولاسیون‌های جدید مورد نیاز است [۱۶]. ارتباط بالینی این فرمول‌های جدید در مقایسه با فرمول‌های بومی باید در آزمایش‌های بالینی خوب نشان داده شود. در واقع، برای اکثر ترکیبات، قدرت‌های نشان داده شده در مطالعات پیش‌بالینی با اثربخشی بالینی آن‌ها مطابقت ندارد. این امر مستلزم تعیین استانداردهایی برای ارزیابی اثربخشی بالینی و ساختاری درمان‌ها است.

ایمنی و سمیت زردچوبه باید مورد توجه قرار گیرد، به خصوص اگر فراهمی زیستی افزایش یابد. مطالعات اضافی همچنین باید پتانسیل کورکومین را در استفاده طولانی‌مدت ارزیابی کنند. برای این منظور، بیومارکرهای محلول که به بررسی متابولیسم بافت‌های مفصلی می‌پردازند، می‌توانند برای نظارت بر اثربخشی کورکومین مفید باشند. اخیراً، ما نشان داده‌ایم که Coll2-1، نشانگر زیستی تخریب غضروف، ارتباط مثبت و بسیار معنی‌داری با شدت ضایعات ماکروسکوپی و بافت‌شناسی غضروف در حیوانات مبتلا به استئوآتریت ناشی از برش رباط صلیبی قدامی دارد. از سوی دیگر، غلظت Coll2-1NO<sub>2</sub> به



طور قابل توجهی با اندازه استئوفیت‌ها مرتبط بود [۱۷]. این نتایج نشان داد که این نشانگرهای زیستی به وضوح وقایع کلیدی را که در طول توسعه استئوآرتروز در مدل حیوانی در مفصل زانو رخ داده است، منعکس می‌کنند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که می‌توانند برای نظارت بر پیشرفت استئوآرتروز در حیوانات و ارزیابی اثرات کورکومین بر متابولیسم غضروف مفید باشند.

نگرانی دیگر دوز کورکومین است. به طور کلی، منظور انتخاب دوز تجربی است تا براساس نتایج فارماکوکینتیک و اثربخشی. دوزهای مورد استفاده در شرایط آزمایشگاهی بیشتر از دوزهای مورد استفاده در آزمایشات بالینی است. این به توضیح متناقض موجود در مورد اثربخشی بالینی کورکومین کمک می‌کند. مطالعه‌ای نشان داد که علائم بالینی حیوانات هیچ تغییری نکرد و بهبودی حاصل نشد [۱۸].

زردچوبه به عنوان یک داروی قطعی معرفی نمی‌شود، اما به دلیل خواص متعدد آن، به یک گزینه امیدوارکننده برای تحقیقات بیشتر تبدیل شده است. اولاً، استئوآرتروز یک بیماری مزمن است و محصولاتی با عوارض جانبی جزئی برای تجویز طولانی مدت مورد نیاز است. کورکومین می‌تواند اثرات طولانی مدت و نه کوتاه‌مدت داشته باشد تا زمانی که به طور منظم تجویز شود. عوارض جانبی جزئی آن‌ها باعث می‌شود تا به محض ظهور اولین علائم استئوآرتروز، زودتر تجویز شوند. ایمنی خوب آن‌ها همچنین توضیح می‌دهد که این ترکیب در غذای حیوانات برای جلوگیری از استئوآرتروز در سگ‌های مسن اضافه می‌شود. ثانیاً، همانطور که در این بررسی مشخص شد، زردچوبه توانایی ایجاد اثرات ضد کاتابولیک، ضد التهابی و آنابولیک را دارند و سپس می‌تواند از مفاصل محافظت کنند. این محافظت نه تنها شامل غضروف، بلکه سینوویوم و استخوان ساب‌کندرال نیز می‌شود.

#### ۴. آزمایشات بالینی در اسب و سگ‌ها

اکثر آزمایشات بالینی در مقیاس بزرگ برای بررسی اثرات ضد التهابی کورکومین روی انسان‌ها یا جوندگان مطالعه کرده‌اند. چند آزمایش بزرگ در مورد اسب‌ها و سگ‌ها وجود دارد. یکی از این آزمایشات، مطالعه کوچکی شامل ۱۲ سگ مبتلا به استئوآرتروز بود که نشان داد کورکومین منجر به مهار تکثیر ماکروفاژها، کاهش شدید  $TNF-\alpha$  تنظیم‌شده و فعال‌سازی فیبرینولیز می‌شود [۱۹]. این یافته‌ها مثبت باید با کارآزمایی‌های بزرگتر تأیید شوند. فارماکودینامیک تزریق داخل وریدی کورکومین لیپوزومی در بیگل‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است، اما این هیچ کاربرد عملی برای صاحب حیوان خانگی معمولی ندارد [۲۰]. مطالعه‌ای که در آن یک مکمل غذایی حاوی کورکومین و عصاره بوسولیا به اسب‌های اصیل داده شد، کاهش بیان سیتوکین‌های التهابی و در نتیجه سازگاری بیشتر با ورزش را نشان داد [۲۱]. مطالعه‌ای در دانشگاه اودینه، ایتالیا نشان داد که تجویز مجموعه فیتوزومی کورکومین به هفت ماده‌ای با استئوآرتروز تأیید شده و پنج کره کره با تغییرات پوکی استخوان به مدت پانزده روز نتایج قابل توجهی داشت. بیان ژن قبل از درمان و بعد از چهار، هشت و پانزده روز بررسی شد. در ماده‌ها، کورکومین بیان  $COX-2$ ،  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1\beta$ ،  $IL1RN$  و  $IL6$  را مهار می‌کند، حتی اگر تنها تنظیم پایین  $IL-1\beta$  و  $IL1RN$  قابل توجه باشد. در کره کره‌ها، کورکومین به طور قابل توجهی بیان  $COX-2$ ،  $TNF-\alpha$ ،  $IL1RN$  را مهار کرد و به طور قابل توجهی بیان  $IL6$  را افزایش داد. این نتایج نشان می‌دهد که کورکومین دارای پتانسیل است، اما برای تأیید این یافته‌ها به مطالعات گسترده‌ای نیاز است [۲۲]. Clutterbuck و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند که کورکومین در غلظت‌های کمتر از  $25\mu M$  اثر ضد التهابی قوی بر روی ریزنمونه‌های غضروفی در شرایط آزمایشگاهی اعمال



می کند. با این حال، این مطالعه تحقیقات بیشتری را برای تعیین فراهمی زیستی کورکومین و غلظت سرمی و سینوویال فیزیولوژیکی مرتبط در داخل بدن در انسان و حیوانات توصیه کرد [۲۳].

بسیاری از فعالیت های مرتبط با کورکومین به سرکوب التهاب مربوط می شود. تعدادی از مسیرها که در پاتوژنز آرتروز نقش اساسی دارند عبارتند از: ۱- کاهش سنتز سیتوکین های التهابی مختلف مانند TNF، IL-1، IL-6، IL-8، اینترفرون  $\gamma$  و سایر کموکین ها [۲۴]. ۲- مهار انتخابی COX-2 و همچنین مهار برخی COX-1 از بیان آنزیم التهابی 5-LOX جلوگیری می کند و پروستاگلاندین ها، لکوترین ها و ترومبوکسان ها را کاهش می دهد [۲۵]. ۳- فعال کننده پروتئین-1 (AP-1) و فاکتور هسته ای kB (NF-kB) [۲۶].

## ۵. نتیجه گیری

با وجود تحقیقات گسترده، NSAIDها به عنوان خط اول درمان دارویی استئوآرتروز در حیوانات باقی مانده اند. اما ممکن است عوارض جانبی نامطلوب ایجاد کنند، حتی اگر برخی از حیوانات بتوانند آن ها را در تمام طول زندگی خود بپذیرند. علاوه بر این، آن ها هیچ اثر اصلاح کننده بیماری ندارند، پس نمی توانند به طور مثبت در تخریب غضروف دخالت کنند. کورکومین به طور فزاینده ای مورد مطالعه قرار می گیرد و افق های جدید و بزرگی را برای مدیریت بیماری های اسکلتی-عضلانی مزمن مانند استئوآرتروز در حیوانات باز می کند. اولاً، آن اثرات ضدالتهابی و غضروفی را ارائه می دهد. با این حال، اثربخشی آن همیشه توسط مطالعات علمی دقیق پشتیبانی نمی شود [۲۷]. ثانیاً، تجویز کورکومین تنها با عوارض جانبی جزئی همراه است، که نشان می دهد می توان آن را برای مدت طولانی در حیوانات مبتلا تجویز کرد. با این حال، اکثر مطالعات موجود از محدودیت هایی برخوردارند. مطالعات بالینی بیشتری با حیوانات مبتلا به استئوآرتروز درخواست می شود. نیاز به مطالعات جدی و به خوبی طراحی شده در حیوانات وجود دارد که بتواند داده های مرتبط را به ارمغان بیاورد و به بسیاری از سوالات مربوط به ایمنی و کارایی چنین ترکیباتی پاسخ دهد. بنابراین، زردچوبه یا کورکومین می تواند جایگزینی برای پیشگیری و مدیریت فرآیند طبیعی استئوآرتروز در حیوانات ارائه دهد.

## ۶. مراجع

1. Colitti, M., Gaspardo, B., Della Pria, A., Scaini, C., & Stefanon, B. (2012). Transcriptome modification of white blood cells after dietary administration of curcumin and non-steroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritic affected dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 147(3-4), 136-146.
2. Wojdasiewicz, P., Poniatowski, Ł. A., & Szukiewicz, D. (2014). The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2014(1), 561459.
3. Anderson, K. L., O'Neill, D. G., Brodbelt, D. C., Church, D. B., Meeson, R. L., Sargan, D., Collins, L. M. (2018). Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care. *Scientific reports*, 8(1), 5641.



4. Comblain, F., Serisier, S., Barthelemy, N., Balligand, M., & Henrotin, Y. (2016). Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 39(1), 1-15.
5. Shmalberg, J., Xie, H., & Memon, M. A. (2019). Canine and feline patients referred exclusively for acupuncture and herbs: a two-year retrospective analysis. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 12(5), 160-165.
6. Akuri, M. C., Barbalho, S. M., Val, R. M., & Guiguer, E. L. (2017). Reflections about osteoarthritis and *Curcuma longa*. *Pharmacognosy reviews*, 11(21), 8.
7. Aragon, C. L., Hofmeister, E. H., & Budberg, S. C. (2007). Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *Journal of the American veterinary medical association*, 230(4), 514-521.
8. Henrotin, Y., Sanchez, C., & Balligand, M. (2005). Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: present and future perspectives. *The veterinary journal*, 170(1), 113-123.
9. Innes, J. F., Fuller, C. J., Grover, E. R., Kelly, A. L., & Burn, J. F. (2003). Randomised, double-blind, placebocontrolled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, 152(15), 457-460.
10. Henrotin, Y., Clutterbuck, A. L., Allaway, D., Ludwig, E. M., Harris, P., Mathy-Hartert, M., ... & Mobasheri, A. (2010). Biological actions of curcumin on articular chondrocytes. *Osteoarthritis and cartilage*, 18(2), 141-149.
11. SCHULZE-TANZIL, G. U. N. D. U. L. A., Mobasheri, A., Sendzik, J., John, T., & Shakibaei, M. (2004). Effects of Curcumin (Diferuloylmethane) on Nuclear Factor  $\kappa$ B Signaling in Interleukin-1 $\beta$ -Stimulated Chondrocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1030(1), 578-586.
12. Mathy, M., Sanchez, C., Priem, F., & Henrotin, Y. (2007). 196 CURCUMIN INHIBITS INTERLEUKIN-6,-8, NITRIC OXIDE AND PROSTAGLANDIN E2 SYNTHESIS BY BOVINE CHONDROCYTES. *Osteoarthritis and Cartilage*, (15), C115.
13. Shakibaei, M., John, T., Schulze-Tanzil, G., Lehmann, I., & Mobasheri, A. (2007). Suppression of NF- $\kappa$ B activation by curcumin leads to inhibition of expression of cyclo-oxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human articular chondrocytes: implications for the treatment of osteoarthritis. *Biochemical pharmacology*, 73(9), 1434-1445.
14. Daily, J. W., Yang, M., & Park, S. (2016). Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of medicinal food*, 19(8), 717-729.
15. Haroyan, A., Mukuchyan, V., Mkrtychyan, N., Minasyan, N., Gasparyan, S., Sargsyan, A., ... & Hovhannisyan, A. (2018). Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC complementary and alternative medicine*, 18, 1-16.



16. Henrotin, Y., & Lambert, C. (2013). Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. *Current rheumatology reports*, 15, 1-9.
17. Henrotin, Y., Martel-Pelletier, J., Msika, P., Guillou, G. B., & Deberg, M. (2012). Usefulness of specific OA biomarkers, Coll2-1 and Coll2-1NO2, in the anterior cruciate ligament OA canine model. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(7), 787-790.
18. Dobenecker, B., Beetz, Y., & Kienzle, E. (2002). A placebo-controlled double-blind study on the effect of nutraceuticals (chondroitin sulfate and mussel extract) in dogs with joint diseases as perceived by their owners. *The Journal of nutrition*, 132(6), 1690S-1691S.
19. Colitti, M., Gaspardo, B., Della Pria, A., Scaini, C., & Stefanon, B. (2012). Transcriptome modification of white blood cells after dietary administration of curcumin and non-steroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritic affected dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 147(3-4), 136-146.
20. Helson, L., Bolger, G., Majeed, M., Vcelar, B., Pucanj, K., & Matabudul, D. (2012). Infusion pharmacokinetics of Lipocurc™(liposomal curcumin) and its metabolite tetrahydrocurcumin in Beagle dogs. *Anticancer Research*, 32(10), 4365-4370.
21. Horohov, D. W., Sinatra, S. T., Chopra, R. K., Jankowitz, S., Betancourt, A., & Bloomer, R. J. (2012). The effect of exercise and nutritional supplementation on proinflammatory cytokine expression in young racehorses during training. *Journal of Equine Veterinary Science*, 32(12), 805-815.
22. Farinacci, M., Gaspardo, B., Colitti, M., & Stefanon, B. (2009). Dietary administration of curcumin modifies transcriptional profile of genes involved in inflammatory cascade in horse leukocytes. *Italian Journal of Animal Science*, 8(sup2), 84-86.
23. Clutterbuck, A. L., Allaway, D., Harris, P., & Mobasheri, A. (2013). Curcumin reduces prostaglandin E2, matrix metalloproteinase-3 and proteoglycan release in the secretome of interleukin 1 $\beta$ -treated articular cartilage. *F1000Research*, 2.
24. Aggarwal, B. B., Gupta, S. C., & Sung, B. (2013). Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *British journal of pharmacology*, 169(8), 1672-1692.
25. Park, C., Moon, D. O., Choi, I. W., Choi, B. T., Nam, T. J., Rhu, C. H., ... & Choi, Y. H. (2007). Curcumin induces apoptosis and inhibits prostaglandin E2 production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis. *International journal of molecular medicine*, 20(3), 365-372.
26. Csaki, C., Mobasheri, A., & Shakibaei, M. (2009). Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1 $\beta$ -induced NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis research & therapy*, 11, 1-17.
27. Ameye, L. G., & Chee, W. S. (2006). Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis research & therapy*, 8, 1-22.