

مروری بر خواص و کاربردهای کورکومین و نانوشکل های آن

محمدعلی حیدری^{۱*}

۱- دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد، رشته فیزیولوژی جانوری، دانشگاه شهید چمران، خوزستان، اهواز

Mohammadali.he@yahoo.com

چکیده

با توجه به خواص دارویی و متنوع زردچوبه، در صنایع درمانی، دارویی، غذایی، آرایشی و بهداشتی و رژیم غذایی به خوبی شناخته شده است. این گیاه به دلیل خواص متعددی که دارد از جمله اثرات ترمیم کننده زخم، ضد التهاب، آنتی اکسیدان، ضد میکروبی، محافظ سلولی، ضد پیری، ضد سرطان و اثرات تعدیل کننده سیستم ایمنی اهمیت پیدا کرده است. اگرچه اثر درمانی طبیعی زردچوبه در ۲۵۰۰ سال قبل از میلاد برای هندی ها شناخته شده بود، تقاضای جهانی برای زردچوبه اخیراً افزایش یافته است. یکی از دلایل اصلی فعالیت های سودمند زردچوبه وجود ترکیب پلی فنلی زرد رنگ به نام کورکومین است. مطالعات زیادی در مورد خواص مختلف کورکومین و مشتقات آن انجام شده است. کورکومین علیرغم فراهمی زیستی کم، به طور موثر برای درمان بسیاری از بیماری ها مانند بیماری های قلبی عروقی و عصبی، دیابت، آرتریت و سرطان استفاده می شود. ظهور نانوبیوتکنولوژی فرصت های گسترده ای را برای کشف و گسترش استفاده از کورکومین در زمینه پزشکی باز کرده است. نانوفرمولاسیون های با استفاده از کورکومین و مشتقات آن به طراحی روش های درمانی جدید، به ویژه در سرطان، به دلیل زیست دسترسی و حلالیت بهتر نانوکورکومین در مقایسه با کورکومین طبیعی کمک کردند. این بررسی به کاربردهای مختلف کورکومین و نانوذرات کورکومین آن می پردازد و به طور گسترده تلاش می کند تا بفهمد که چگونه بر وضعیت بدن انسان تأثیر می گذارد.

کلمات کلیدی: زردچوبه، کورکومین، نانوکورکومین، کورکومینوئید

۱. مقدمه و اهمیت پژوهش

زردچوبه، پودر زرد رنگی که از ریزوم *Curcuma longa* به دست می آید، یک ادویه مهم است که به طور گسترده در هند و چین استفاده می شود. زردچوبه به دلیل کاربردهای دارویی، درمانی، غذایی و رژیمی شناخته شده است [۱]. طبق آيورودا، سیستم پزشکی بومی هند، زردچوبه برای اهداف زیادی استفاده می شود. در آشپزی از زردچوبه برای افزایش رنگ و طعم استفاده می شود. اکثر غذاهای هندی از زردچوبه به عنوان ماده اولیه استفاده می کنند که دلیل آن خواص درمانی ذاتی پودر زرد غنی از پلی فنل است. (شکل ۱) کورکومین (C₂₁H₂₀O₆) یا E,E-1,7bis[4-hydroxy-3-] یا E,E-1,7bis[4-hydroxy-3-] [methoxy-phenyl]-1,6-hepadiene-3,5-ione اصلی ترین رنگدانه فنلی استخراج شده از زردچوبه است [۲]. زردچوبه به دلیل داشتن خواص درمانی شناخته شده است [۳]. هندی ها از زمان های بسیار قدیم به مصرف زردچوبه از دوران کودکی معروف بودند که باعث تسکین سوء هاضمه، نفخ، سوء هاضمه و اسیدیته می شد که معمولاً پس از مصرف

غذاهای تند اتفاق می‌افتد. می‌توان چنین فرض کرد که این خاصیت زردچوبه می‌تواند به سطح تحمل هندی‌ها نسبت به غذاهای بسیار تند کمک کند. برخی از اعمال بومی و اثرات درمانی زردچوبه که از زمان‌های قدیم در هند انجام می‌شد در جدول ۱ فهرست شده است.



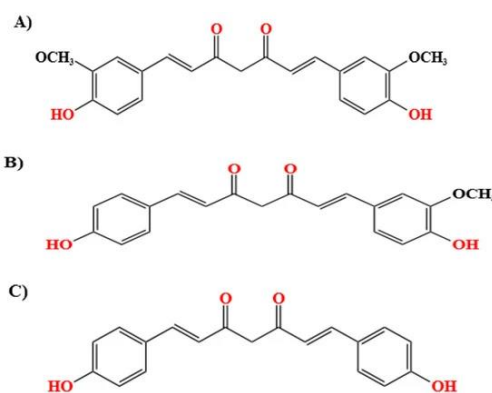
شکل ۱. پودر زردچوبه. ریزوم‌های کورکوما لونگا برداشت، پخته، خشک و پودر می‌شوند تا پودر زردچوبه معطر به دست آید.

جدول ۱. کاربردهای بومی و اثرات درمانی زردچوبه.

منابع	اثرات درمانی	کاربردهای بومی و محلی
[۴]	بهبود هر گونه پارگی در کانال زایمان پس از زایمان	ضماد زردچوبه را به پرینه می‌زنند.
[۴]	درمان سرفه و بیماری‌های تنفسی مرتبط	پودر زردچوبه را با شیر جوشانده مصرف می‌کنند.
[۵]	به عنوان ضد اسهال خونی برای کودکان تجویز می‌شود	زردچوبه تفت داده شده مصرف می‌شود.
[۶]	کبودی‌ها را درمان می‌کند و درد را تسکین می‌دهد	خمیر زردچوبه روی کبودی‌ها اعمال می‌شود.
[۷]	تسکین دهنده؛ سوء هاضمه نفخ شکم زخم‌ها	جوشانده زردچوبه مصرف می‌شود.
[۸]	از بین بردن آکنه تسکین درد در محل نیش	ضماد زردچوبه بر روی آکنه قرار داده می‌شود.

در حال حاضر، زردچوبه دارای بازار جهانی است، زیرا پتانسیل درمانی کورکومین، جزء اصلی زردچوبه، توجه بسیاری را در میان محققان، دانشمندان و پزشکان به دلیل افزایش آگاهی از مواد ضدالتهابی و ضد دیابت به خود جلب کرده است. صنایع دارویی و آرایشی نیز عمیقاً از خاصیت فارماکوکینتیک کورکومین بهره بردند [۹]. زردچوبه حاوی دو آنالوگ مهمتر کورکومین، دمتوکسی- کورکومین و بیس-دمتوکسی کورکومین است (شکل ۲) که با هم کورکومینوئید نامیده می شوند که مسئول بیشتر خواص نسبت داده شده به زردچوبه هستند.

کورکومینوئیدها آبگریز و نامحلول هستند. به خوبی مشخص شده است که کورکومین طبیعی به دلیل ماهیت نامحلول آن برای گردش خون سیستمیک در دسترس نیست. با این حال، هنگامی که آنها به شکل نانو هستند، باکتری های روده میتوانند آنها را به طور موثرتری به متابولیت های فعال مانند تتراهیدروکومین متابولیزه کنند. میکروب خاص موجود در روده، *E. coli*، کورکومین را ابتدا به دی هیدروکومین میانی تبدیل می کند که بعداً با مکانیزمی به نام تخریب تقلیل دهنده به تتراهیدروکورکومین تبدیل می شود [۱۰]. سویه دیگر باکتری، *Blautia sp. (MRG-PMF1)*، از یک واکنش دی متیلاسیون برای تبدیل کورکومین به دی متیل کورکومین و بیسدیمیل کورکومین استفاده می کند. این مشتقات کورکومین به راحتی برای گردش خون سیستمیک در دسترس هستند [۱۱]. به جای ورید پورتال، اگر کورکومین و نانوفرم های آن از طریق سیستم لنفاوی گردش کنند، می توانند به طور موثرتری جذب شوند و در نتیجه میتوانند مستقیماً به عنوان یک عامل ضد التهابی با اتصال به گیرنده های Toll مانند (TLRs) عمل کنند. TLR ها نقش مهمی در میانجیگری ایمنی ذاتی دارند و در پاتوژن بیماری های التهابی مزمن نقش دارند. [۱۲،۱۳].



شکل ۲. ساختار شیمیایی کورکومینوئیدها. (A) کورکومین، (B) دمتوکسی کورکومین و (C) بیس-دمتوکسی کورکومین.

خاصیت ترمیم زخم کورکومین نیز مهمترین کیفیت دارویی است که می توان آن را به خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی کورکومین نسبت داد [۱۴]. کورکومین خواص آنتی باکتریال و آنتی اکسیدانی عالی دارد و غیر سمی است. این به طور گسترده برای خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ضد سرطانی و ضد میکروبی در داروها استفاده شده است [۱۵].

در طب سنتی، التهاب مرتبط با زخمها با استفاده موضعی زردچوبه بر روی زخمها کاهش می یابد [۱۴] که فعالیت ضد التهابی کورکومین را تأیید می کند. توانایی کورکومین برای کنترل هجوم هیستامین و واسطه های التهابی، مانند فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ (FGF-2)، فاکتور نکروز تومور- α (TNF- α) و اینترلوکین-۱

(1-IL)، دلیل اصلی خواص التیام بخش و ضد التهابی زخم است. با این حال، بسیاری از این واسطه های التهابی با سایر بیماری ها مانند آرتريت، سندرم متابولیک، چاقی، بیماری های عصبی و غیره ارتباط نزدیکی دارند [۹]. اتفاقاً برخی از این شرایط مقدمه ای برای سرطان نیز هستند و بسیاری از انواع سرطان ها (مانند سرطان کبد، دهانه رحم و سرطان سینه التهابی) نشانه هایی از نقص ایمنی، التهاب و اختلالات متابولیک را نشان می دهند.

اگرچه ماهیت آبرگیز کورکومین عبور از غشا را دشوار می کند، نانوشکل های کورکومین می توانند قدرت نفوذ بهتری ارائه دهند، بنابراین فراهمی زیستی را افزایش می دهند [۱۶]. محدودیت های کورکومین، مانند حذف سیستمیک (پاکسازی سریع کورکومین از بدن) و حلالیت ضعیف در آب، می تواند با استفاده از نانوشکل های کورکومین [۱۷] که در آن داروها می توانند در یک نانوفرم مناسب کیسوله شوند و به طور مناسب تحویل داده شوند، قابل مدیریت هستند. این بررسی سعی می کند بر جنبه های جدید، مانند تأثیرات کورکومین و نانوشکل های مختلف آن بر بخش ها و فرایندهای مختلف بدن انسان، تمرکز کند. انتظار می رود که این بررسی به درک کاربردهای بالقوه کورکومین و نانوشکل های آن در جنبه های مختلف درمان بیماری ها کمک موثری کند.

۲. مواد و روش ها

یک جستجوی سیستماتیک در پایگاه داده های اصلی ScienceDirect, Embas PubMed, Scopus, Cochrane Databas, Medline, ProQuest, Google Scholar، و با استفاده از کلمات کلیدی Nano, Curcumin - turmeric, Curcuma longa و به طور مستقل بدون محدودیت در زبان جستجو گردید. همچنین مطالعات از غربالگری مختصر لیست های مرجع مقالات با اهمیت بالا جمع آوری شد.

مطالعات منتشر شده از سال ۲۰۰۰ به بعد، با تأکید ترجیحی بر مطالعات عمده انجام شده در پنج سال گذشته (۲۰۱۹-۲۰۲۳) در نظر گرفته شد. منابع قدیمی تر از پنج سال تنها زمانی در نظر گرفته می شوند که بیانیه ای در زمینه مهم باشد و نیاز به تأکید داشته باشد.

در ابتدا عنوان مقاله و چکیده مقاله برای ورود به این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. پژوهش های مختلف گزارش مورد گروهی مقطعی کار آزمایشی در زمینه ی تأثیرات مختلف کورکومین و انواع مختلف نانوشکل آن وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج برای این مطالعه عبارتند از: ۱- خلاصه مقالات ۲- مقالاتی که دقیقاً مرتبط با موضوع مورد نظر نبودند؛ به عنوان مثال مقالاتی که به سایر جنبه های خواص گیاه زردچوبه پرداخته بودند ۳- مطالعات با داده های ناقص و غیرمفید. انتخاب مطالعات نیز در دو مرحله انجام شد: در یک مرحله به طور مستقل عناوین و خلاصه مقالات منتشر شده از طریق استراتژی های جستجو بر اساس معیارهای ورود، غربال شد. مقالاتی که شرایط ورود را نداشتند از مطالعه خارج شد. در مرحله بعدی نیز در مواردی که مقاله شرایط ورود به مطالعه را داشته باشد متن کامل توسط همان و نویسندگان بررسی شد.

۳. کورکومین و کاربردهای آن

کورکومین را می توان از نظر اثرات فارماکولوژیک و سم شناسی یک ترکیب خنثی در نظر گرفت. این دارو هنگام تجویز بر روی حیوانات یا انسان، حتی در دوزهای نسبتاً بالاتر در مقایسه با سایر داروهای سنتی، حداقل سمیت را دارد. همانطور که قبلاً بحث شد، کورکومین در اشکال مختلف ایزومر وجود دارد و به همین دلیل، دامنه وسیعی برای کاربرد کورکومین در زمینه های فارماکولوژی و پزشکی وجود دارد. [۱۸]، کورکومین دارای یک فعالیت مهار رادیکال گسترده است [۱۹]. اخیراً

کورکومین به عنوان متعلق به دسته PAINS (ترکیب تداخل پان-آسی) طبقه بندی شده است. عمدتاً واسطه برهمکنش‌های غیر کووالانسی همراه با سطوح مختلف میل پیوند است. به دلیل این گزینه گسترده در انرژی اتصال، کورکومین و نانوشکل‌های آن طیف وسیعی از کاربردها را در پزشکی دارند. با این حال، علیرغم گستره وسیع کاربردها، محدودیت‌هایی وجود دارد که در زیر به آن اشاره می‌شود:

۳-۱. فراهمی زیستی (Bioavailability)

فراهمی زیستی کم همیشه یک مسئله برای کاربردهای بیولوژیکی کورکومین است. کورکومین به سرعت متابولیزه شده و بلافاصله پس از مصرف از بدن دفع می‌شود و به همین دلیل در دسترس بودن و دامنه بالینی محدود می‌شود. این تا حدی به دلیل واکنش‌های کونژوگاسیون مانند سولفات‌ها شدن و گلوکورونیداسیون است که کورکومین در هنگام تجویز خوراکی در بدن در محل‌های بافتی مختلف متحمل می‌شود [۲۰]. سرعت متابولیسم بسیار سریع است - تقریباً ۹۰٪ از کورکومین عرضه شده در ۳۰ دقیقه متابولیزه می‌شود. تجزیه و جذب کورکومین را می‌توان با محصور کردن آن در یک نانوفرم مناسب مانند لیپوزوم یا میسل و مقاوم ساختن آن در برابر هضم اولیه توسط باکتری‌های روده به تاخیر انداخت. به این ترتیب، فراهمی زیستی می‌تواند تا ۹ برابر افزایش یابد [۲۱، ۲۲]. بعلاوه، مشخص شد که کارایی اتصال نانوکورکومین به فعل و انفعالات آنگریز کمک می‌کند، بنابراین فراهمی زیستی را با افزایش ۶۰ برابری نیمه عمر افزایش می‌دهد و استفاده از آن در درمان سرطان را حتی امیدوارکننده تر می‌کند [۲۳]. فراهمی زیستی کم می‌تواند به دلیل مشکلات مربوط به جذب یا توزیع باشد.

۳-۱-۱. جذب

دوز خوراکی هر دارویی معمولاً به ظرفیت جذب آن بستگی دارد. کورکومین دارای نفوذپذیری ضعیفی در سراسر غشاها است، و بنابراین، جذب کورکومین بسیار ناچیز است، همانطور که توسط چندین مطالعه نشان داده شده است [۲۰، ۲۴، ۲۵، ۲۶]. پس از تجویز خوراکی، غلظت بسیار پایین کورکومین در پلاسما خون موش‌ها مشاهده شد. با این حال، اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که نانوفرمول‌سازی‌ها می‌توانند فراهمی زیستی را افزایش داده و در نتیجه، کارایی درمانی را بدون هیچ گونه عوارض جانبی احتمالی افزایش دهند. لیپوزوم‌ها [۲۷]، میسل‌ها [۲۸]، نانوذرات [۲۹، ۳۰]، نانوزل‌ها [۳۱]، نانوکریستال‌ها [۳۲] و غیره به عنوان افزایش در دسترس بودن و ظرفیت جذب کورکومین شناخته شده‌اند. مسیر تجویز نیز میزان جذب را مشخص می‌کند. برای مثال، مسیر داخل صفاقی، کورکومین بیشتری را در پلاسما نسبت به راه‌های تزریق داخل وریدی یا خوراکی نشان داد.

۳-۱-۲. توزیع

فعالیت بیولوژیکی به شدت به توزیع کورکومین در بافت‌های بدن به ویژه در کبد و کلیه وابسته است. در این مورد، میزان کورکومین موجود در بافت‌های مختلف به مسیر تجویز (داخل صفاقی یا گاوژ یا دریافت رژیم غذایی) بستگی دارد. ساختار بسیار واکنش‌پذیر کورکومین منجر به تخریب آسان آن حتی قبل از جذب مناسب می‌شود و در نتیجه توزیع ضعیفی در مکان‌های خاص ایجاد می‌کند [۳۳]. هنگامی که به بیماران سرطانی کورکومین لیپوزومی تزریق شد، مشخص شد که پارامترهای فارماکوکینتیک به شدت تغییر کرده است. غلظت پلاسما نشان داد که هنگامی که در گلبول‌های قرمز دفع می‌شود، سطح به میزان بیشتری با یک مرحله حذف کوتاه تر افزایش می‌یابد. [34]

۳-۲. خواص فیزیکی و شیمیایی کورکومین

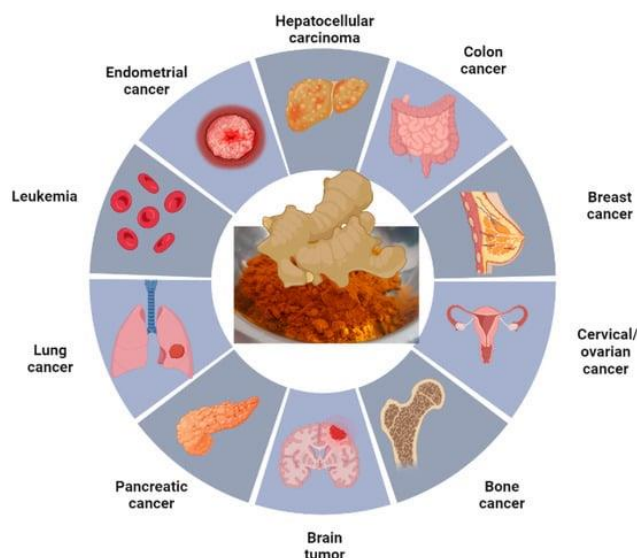
کورکومین به صورت کتو شکل در pH اسیدی و خنثی وجود دارد، در حالی که در pH قلیایی، عمدتاً به شکل انول وجود دارد. فعالیت‌های مهار رادیکال‌های آنتی‌اکسیدانی کورکومین عمدتاً توسط فرم انول انجام می‌شود که می‌تواند الکترون اهدا کند. ساختار کورکومین توسط پیوند هیدروژنی به کمک رزونانس در فرم انول تثبیت می‌شود، جایی که تحت انتقال هیدروژن درون مولکولی حالت برانگیخته (ESIHT) قرار می‌گیرد. فعالیت‌های کاتالیزوری و بیولوژیکی را

افزایش می دهد که فعالیت های واکنشی و بیولوژیکی مختلف کورکومین را توضیح می دهد [۳۵]. علاوه بر این، فعالیت ضد التهابی با حضور دو گروه فنلی که توسط یک پل آگریز در یک مرکز انولیک از هم جدا شده اند تأیید می شود. نانوکورکومین می تواند به راحتی به سد خونی-مغزی نفوذ کند که توسط فعل و انفعالات آگریز و آبدوست تسهیل می شود. علاوه بر این، توزیع، جذب و گردش کورکومین تحت تأثیر قرار می گیرد. [36]

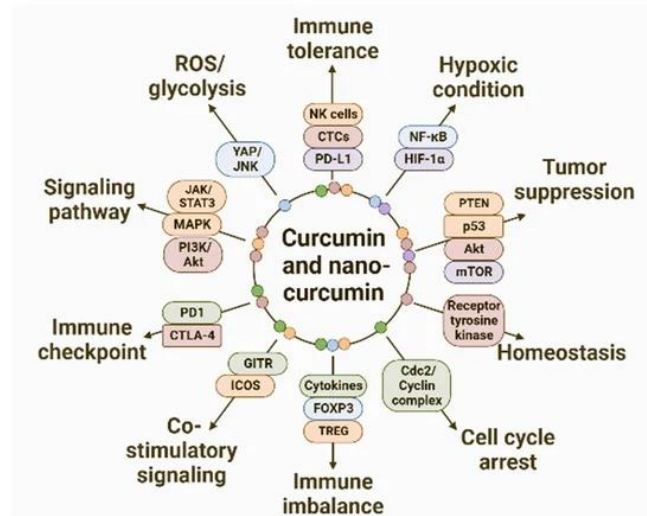
۳-۳. فعالیت ضد سرطانی کورکومین

توانایی کورکومین و نانوفرمولاسیون های مرتبط با کورکومین برای سرکوب تکثیر سلول ها به استفاده گسترده از آن در درمان انواع مختلف سرطان کمک کرده است. (شکل ۲). این توانایی به دلیل وجود طیف گسترده ای از ترکیبات پلی فنلی در کورکومین است که اثر سرکوب کننده ای بر رشد سلول ها دارد. این اثرات از طریق تنظیم رونویسی ژن های سرکوبگر/محرک تومور انجام می شود. تحقیقات نشان داد که کورکومین قادر به کنترل بیشتر فاکتورهای رونویسی، سیتوکین ها، مولکول های چسبندگی سلولی، فاکتورهای رشد و گیرنده های آنها است و بر نقش آن در کنترل شروع، پیشرفت و متاستاز تومورها تأکید می کند. برخی از رویدادهای مولکولی و مولکول های مرتبط تحت تأثیر کورکومین و نانوشکل آن در شکل ۳ نشان داده شده است.

مشخص شده است که کورکومین با اتصال مستقیم به توبولین و کاهش فعالیت GTPase عمل می کند و در نتیجه اثر مهاری خود را بر پلیمریزاسیون توبولین اعمال می کند [۳۷]. مکانیسم اصلی دیگر اثر، کنترل گونه های فعال اکسیژن (ROS) از طریق فعالیت آنتی اکسیدانی همراه با کنترل پروستاگلاندین ها (مانند پروستاگلاندین E2-PGE2)، سیکلوآکسیژناز-۲ (COX-2)، فاکتور نکروز تومور- α است. (TNF- α)، اینترلوکین ها و غیره. انواع مختلف سرطان ها مانند سینه، پروستات، پانکراس، کولورکتال و غیره نیز برای درک اثر کورکومین مورد مطالعه قرار گرفتند و بسیاری از مطالعات بالینی آزمایشی با موفقیت برای شناسایی اثرات درمانی کورکومین و فرمولاسیون های مختلف آن را نشان می دهد [۳۸].



شکل ۲. انواع مختلف سرطان که با استفاده از کورکومین و نانوفرم های آن درمان می شوند. (شکل تهیه شده با استفاده از BioRender.com).



شکل ۳. برخی از رویدادهای مولکولی و مولکول های مربوطه در سرطان که تحت تأثیر درمان با کورکومین و نانوفرم آن قرار می گیرند. (شکل تهیه شده با استفاده از BioRender.com).

۴. نانوفرم های کورکومین

۴-۱. فن آوری های مورد استفاده برای ساخت نانوکورکومین

نانوشکل های کورکومین با فناوری های مختلفی تهیه می شوند. یک پراکندگی حل شده از نانوذرات کورکومین توسط دی اکسید کربن فوق بحرانی تهیه شد. این روش که SEDS نام دارد، برای تعیین تأثیر اندازه نانوکورکومین بر پارامترهای مختلف بهینه مانند سرعت جریان یا دما طراحی شده است. اهمیت اندازه بر روی این عوامل با این تحلیل تعیین شد [۳۹]. روش جدید دیگر، از نانو رسوب فلاش برای تهیه نانوذرات کورکومین با استفاده از امولسیون درشت روغن در آب استفاده کرد. این روش شامل یک مخلوط متلاطم آب با کورکومین حامل امولسیون با استفاده از یک میکسر جت برخورد محدود با کارکرد دستی بود. یک پراکندگی بسیار شفاف و پایدار از نانوذرات کورکومین توسط این فرآیند شکل گرفت [۴۰]. امکان تبدیل آن به پودر خشک و به راحتی قابل پخش در آب با خشک کردن اسپری وجود دارد که ذخیره و استفاده را بسیار آسان تر از امولسیون می کند.

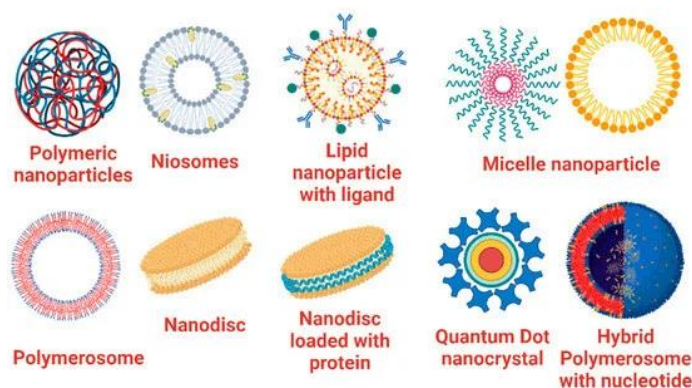
کواسرویشن تکنیکی است که در آن یک پلیمر در یک حلال آلی حل می شود و در اینجا کورکومین مستقیماً در این محلول پلیمری معلق می شود تا همگن شود و نانوکورکومین را تشکیل دهد. نانوذرات را می توان پس از انجام فرآیند با سانتریفیوژ جمع آوری کرد. هنگامی که مخلوط پلیمر و کورکومین به طور مداوم در آب هم زده می شود، رسوب رخ می دهد و این روش دیگری برای تشکیل نانوکورکومین است. نانوشکل های کورکومین را می توان با روش خشک کردن اسپری نیز تشکیل داد که در آن از یک خشک کن ساده برای دریافت نانوبلورها استفاده می شود. حلال را می توان از محلول برای به دست آوردن نانوذرات تبخیر کرد. روش هیدراتاسیون لایه نازک یکی دیگر از روش های آماده سازی نانوذرات کورکومین است که در آن کورکومین مخلوط با یک سورفکتانت مناسب، فراصوت می شود و برای به دست آوردن نانوذرات سانتریفیوژ می شود.

۴-۲. انواع نانوحامل های مورد استفاده برای حمل کورکومین

نانوحامل ها (شکل ۴) برای تسهیل حمل و نقل آسان داروها، به ویژه آنهایی که به طور طبیعی در سراسر غشاء حمل نمی شوند، طراحی شده اند. نانوذرات کورکومین که با نانوذرات پلیمری، فلزی یا لیپیدی عامل دار شده اند، می توانند به راحتی در سراسر غشا حمل شده و در هدف آزاد شوند. کورکومین بارگیری شده با پلیمری با منشأ پلی استر زیست سازگار (D,L-PLA, lactide) برای مطالعه تثبیت و سمیت سلولی مورد استفاده قرار گرفت، جایی که نانوکورکومین محصور شده

مقاومت بالاتری در برابر سفید شدن نور و همچنین تخریب نور نشان داد [۴۱]. ساختارهای لایه‌ای میکروسکوپی به نام نیوزوم‌ها می‌توانند با نانوذرات فلزی همراه با کورکومین بارگذاری شوند که منجر به افزایش انتقال دارو می‌شود [۴۲،۴۳]. نانوذرات لیپوزوم بارگذاری شده با کورکومین سنتز شده توسط فرآیند الکترواسپری با موفقیت برای تحویل داروی آزمایش شده در یک محیط کنترل شده جنبشی مورد استفاده قرار گرفتند. برهمکنش الکترواستاتیکی بین ترکیب پلیمری هسته و مولکول‌های دارو، نیروهای دافعه‌ای ایجاد می‌کند که باعث آزاد شدن آسان مولکول‌های دارو به محل هدف می‌شود. حضور گروه‌های عاملی روی سطح کورکومین عامل دار منجر به افزایش رهایش دارو به دلیل حلالیت بیشتر از طریق پیوند هیدروژنی بین مولکولی شد [۴۴].

Nanocarriers



شکل ۴. نانوحامل‌های مختلفی که به عنوان وسیله نقلیه برای تحویل مولکول‌ها عمل می‌کنند.

سیستم‌های حامل مختلف برای کپسوله‌سازی کارآمد کورکومین به طور خلاصه در بخش زیر مورد بحث قرار می‌گیرند.

۳-۴. کپسوله‌سازی بر پایه پروتئین کورکومین برای تحویل

پلیمرهای زیستی مبتنی بر پروتئین برای کپسوله کردن کورکومین و رساندن آن از طریق مسیرهای مختلف استفاده شد. آلبومین یکی از این پروتئین‌هاست که مکان‌های اتصال بسیار متغیری را برای مولکول مزدوج ارائه می‌دهد. کورکومین محصور شده در آلبومین پایداری و فراهمی زیستی بالاتری دارد و از آنجایی که ایمنی‌زا نیست، سازگاری نسبتاً خوبی با سیستم ایمنی دارد. آلبومین سرم گاوی (BSA) و آلبومین سرم انسانی (HSA)، رایج‌ترین پروتئین‌های مورد استفاده برای کپسوله‌سازی هستند [۴۵،۴۶]. زین، پروتئینی که از دانه‌های ذرت به دست می‌آید، به دلیل وجود آمینو اسیدهای غیرقطبی، احتمالاً حامل دارو است. این به عنوان پوششی استفاده می‌شود که در آن دسترسی و فراهمی زیستی کورکومین به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. کپسولاسیون با پروتئین زین نیز برای جلوگیری از تخریب کورکومین یافت شد. مزیت دیگر استفاده از زین این است که کورکومین کپسوله شده مقاوم به گرما می‌شود و منجر به دسترسی زیستی بهتری می‌شود [۴۷]. فیبروئین نامحلول ابریشم نیز برای کپسوله کردن و تحویل نانوذرات کورکومین استفاده می‌شود، جایی که استحکام کششی مکانیکی و انعطاف‌پذیری فیبروئین به انتقال مؤثر کورکومین کمک می‌کند [۴۸].

۴-۴. مولکول‌ها و لیگاندهای خودساخته به عنوان حامل برای تحویل کورکومین

توانایی مولکول حامل برای تعدیل خواص فیزیکی و شیمیایی برای حمل موثرتر دارو به عنوان یکی از جنبه‌های مهم تحویل دارو در نظر گرفته می‌شود. ویژگی‌های خاصی مانند بلورینگی، تطبیق‌پذیری، مدولار بودن، تخلخل، زیست‌سازگاری و غیره، نقش مهمی در تصمیم‌گیری بازده حمل دارو مولکول حامل دارند.

۴-۴-۱. چارچوب فلزی-آلی (MOF)

مواد متخلخل و کریستالی به نام MOF برای حمل مولکول های دارو در سراسر سیستم سلولی استفاده می شود. مشخص شده است که MOF ها در زمینه زیست پزشکی، به ویژه در تحویل هدفمند، بسیار امیدوارکننده هستند MOF ها می توانند بر محدودیت های سیستم های دارورسانی مرسوم، مانند پایداری، ظرفیت حمل دارو، فراهمی زیستی، حلالیت، و غیره غلبه کنند MOF ها دارای سطح وسیعی هستند و در صورت استفاده بیولوژیکی برای سلول ها سمی نسبتاً کمتری دارند. MOF ها حاوی کورکومین بودند و به عنوان یک داروی ضد سرطان مورد مطالعه قرار گرفتند [۴۹].

۴-۴-۲. چارچوب های آلی کووالانسی (COFs)

این مولکول ها از این جهت خاص هستند که می توانند خودشان را جمع کنند تا مواد کریستالی به نام چارچوب های آلی کووالانسی (COFs) را تشکیل دهند که جدیدترین روند در درمان های زیست پزشکی را تشکیل می دهند. مزیت این COF ها این است که تخلخل به گزینه های بیشتری برای بارگذاری دارو در کانال های متخلخل آنها اجازه می دهد. اندازه منافذ و تخلخل این مواد قابل تنظیم است COF ها. از نظر تخلخل، سازگاری با سلول های بیولوژیکی و ظرفیت بارگذاری کارآمد، کاربردی تر و همه کاره تر هستند [۵۰]. یک COF نانوکامپوزیت خود مونتاژ شده با کورکومین به طور موثر بارگیری شد و به عنوان حامل داروهای معمولی مانند دوکسوروبیسین مورد استفاده قرار گرفت و به دلیل پراکنندگی بهبود یافته میل سلولی عالی را ارائه داد [۵۱، ۵۲].

۵. مسیر تجویز کورکومین و نانوفرآم آن

حلالیت، به عنوان یکی از مشکلات اصلی کورکومین، چالشی برای رساندن کورکومین به سلول های هدف بدون از دست دادن پتانسیل درمانی آن است. مسیر مصرف دارو نقش بسزایی در نتیجه درمان دارد. برای تحویل کارآمد کورکومین به محل مورد نظر مناسب، مسیرهای مختلفی دنبال می شود. با در نظر گرفتن محدودیت های مختلف کورکومین از جمله فراهمی زیستی و حلالیت محدود، روش های غیرتهاجمی و تهاجمی برای به دست آوردن نتایج بهینه در درمان با کورکومین و نانوفرآم های آن دنبال شد.

۵-۱. روش های تحویل غیر تهاجمی

روش های غیرتهاجمی در زمان های قدیم برای درمان بیماری های مختلف مانند عفونت های میکروبی، سوختگی، بریدگی، زخم ها و غیره استفاده می شد.

۵-۱-۱. کاربرد موضعی

بسیاری از روش های قدیمی تجویز کورکومین به کاربرد موضعی کورکومین بستگی دارد. این یک نمونه معمولی از یک روش غیر تهاجمی تحویل کورکومین است. مردم باستان در هند، به ویژه مادر بزرگ ها، قدرت ضد عفونی کنندگی کورکومین را می دانستند و آن را به عنوان خمیری برای درمان زخم ها، تسکین نیش حشرات [۱]، در موارد پسروریاژیس و غیره استفاده می کردند [۵۳]. اثرات بالینی و میکروبیولوژیکی کاربرد موضعی نانوذرات کورکومین در موش های ماده BALB/c در برابر کاندیدیازیس دهانی ناشی از کاندیدا آلبیکنس آزمایش و تایید شد. تعداد کلنی های کاندیدا در این درمان به میزان قابل توجهی کاهش یافت - اثر آن با داروی استاندارد ضد قارچ، نیستاتین [۵۴] قابل مقایسه بود.

۵-۱-۲. اداره دهان

متداول ترین روش تحویل دارو از راه خوراکی است زیرا ایمن ترین و کم مزاحم ترین روش تحویل دارو است. این مسیر در شامل انواع داروها - جامد، مایع، کپسول و حتی پودر بسیار متنوع است. بیماران مسیر دهانی را ترجیح می دهند زیرا ساده و بدون درد است. با این حال، به دلیل حلالیت و فراهمی زیستی کم کورکومین، تجویز خوراکی کورکومین به اندازه برخی داروهای سنتی دیگر مؤثر نیست. توزیع بافتی کورکومین تحت تأثیر گردش خون پورتال و انتقال لنفاوی است. حلالیت کم

باعث اختلال در گردش خون می شود. با این حال، تمام این اشکالات با طراحی نانو فرمولاسیون کورکومین برطرف می شود که در آن نانوفرم ها حلالیت کورکومین را افزایش داده و آن را برای گردش خون و توزیع در بافت های مختلف در دسترس قرار می دهند. از تخریب فوری پس از زایمان جلوگیری می شود و کورکومین برای جذب در کبد برای افزایش اثر درمانی در دسترس قرار می گیرد [۵۵].

۳-۱-۵. اداره بینی

تجویز دارو از طریق بینی زمانی مطلوب است که بیمار نتواند دارو را از طریق خوراکی مصرف کند، به خصوص زمانی که بیمار بیهوش است و رفلکس مصرف دارو را ندارد. میکرو یا نانو امولسیون های کورکومین را می توان برای جذب داخل بینی نانو کورکومین طراحی کرد. یک میکروامولسیون از کورکومین مخاط چسب ایجاد شد، و جذب مغزی مقایسه ای فرمول مورد مطالعه قرار گرفت. در مقایسه با تزریق داخل وریدی، مشخص شد که مسیر بینی برای هدف قرار دادن کورکومین در بافت های مغز امیدوارکننده تر است [۵۶].

۴-۱-۵. مسیر ریوی

بیماری های محلی مجاری تنفسی از زمان های بسیار قدیم با استنشاق درمانی درمان می شدند. داروهایی که از نظر فارماکولوژیک فعال هستند از طریق ریوی به عنوان یک روش تحویل بهینه تحویل داده می شوند. سد نازک هوا-خون، عروق فراوان و سطح وسیع ریه ها جذب آسان این داروها را امکان پذیر می کند. لیپوزوم های کورکومین، به عنوان پودر خشک، روی ریه های حیوانات آزمایشگاهی برای درمان سرطان ریه اولیه اسپری شد. همانطور که اسپری پودر مستقیماً به محل اثر رسید، فعالیت بیولوژیکی مؤثر نیز افزایش یافت [۵۷]. پیشنهادهای اخیر برای مسیر ریوی تجویز کورکومین، نانو کورکومین/پرولیپوزوم های فرموله شده با سیکلودکستین هستند [۵۸].

۲-۵. روش های تهاجمی تحویل

روش تهاجمی تحویل، وسیله ای برای رساندن مستقیم دارو به محل اثر است. کپسوله کردن کورکومین در لیپوزوم ها و اشکال دیگر، مانند نقاط کرین، پتانسیل انتقال دارو را افزایش داده است.

۱-۲-۵. داخل وریدی

همسازگاری داروها یک عامل مهم است، زیرا کمبود آنها ممکن است منجر به پارگی سلول های خونی شود که منجر به پیچیدگی های غیرقابل کنترل می شود. علاوه بر این، عبور از سد خونی مغزی مانع از رسیدن دارو به بافت هایی می شود که در آن مورد نیاز است. استفاده داخل وریدی (IV) دارو به غلبه بر این محدودیت ها کمک می کند زیرا دارو مستقیماً وارد گردش خون سیستمیک می شود. استفاده از PLGA داخل وریدی بارگذاری شده با نانوذرات کورکومین در مدل تومور گلیومای موش صحرایی رشد سلول های تومور را محدود کرد [۵۹]. مشاهده شد که اثرات فارماکوکینتیک و درمانی در داخل بدن نانو کورکومین پس از زایمان داخل وریدی به شدت بهبود می یابد.

۲-۲-۵. داخل شریانی

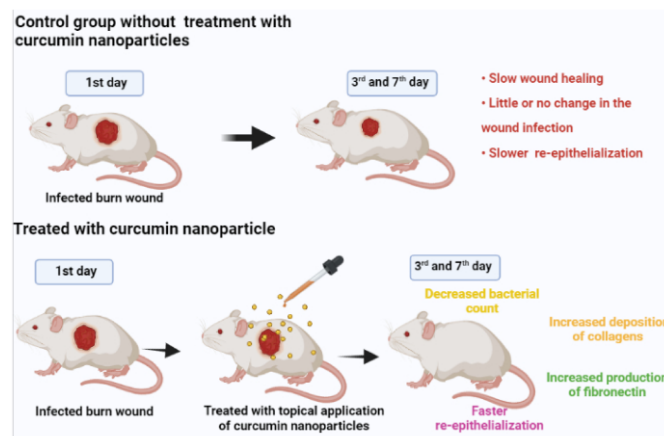
تزریق داخل شریانی داروها پتانسیل زیادی برای درمان سکنه مغزی، بیماری های قلبی عروقی و تخریب عصبی دارد. قابلیت تنظیم نانوذرات، امکان کپسوله سازی داروها را برای تحویل بهتر به دیواره های شریانی فراهم کرده است. ظرفیت نگهداری دارو با انفوزیون داخل شریانی، به ویژه زمانی که دارو در نانوذرات کپسوله شده باشد، افزایش می یابد.

۶. موارد استفاده از نانو کورکومین

۱-۶. التیام زخم

کورکومین اساساً ماده ای است که برگرفته از خود طبیعت است و دارای خواص ذاتی و توانایی مبارزه با عفونت های میکروبی و همچنین التیام زخم ها می باشد. روند کلی بهبود زخم ها یک فرآیند پویا و همچنین پیچیده است که از

مراحل مختلفی مانند التهاب، تکثیر و بلوغ تشکیل شده است. با این حال، حلالیت آبی کورکومین بسیار ضعیف است و مشخصات انحطاط سریع کورکومین از استفاده از کورکومین جلوگیری می کند. با این حال، با کمک کپسوله سازی کورکومین توسط نانوذرات، می توان بر این نوع موانع با موفقیت غلبه کرد و امکان تحویل موضعی عامل را به روشی گسترده فراهم کرد. یک نمایش شماتیک از مطالعه [۶۰] در شکل ۵ قابل مشاهده است. می توان مشاهده کرد که زخم های سوختگی عفونی که با نانوذرات کورکومین درمان شده اند از نظر آماری کاهش معنی داری در تعداد باکتری ها در روز سوم و همچنین روز هفتم نشان دادند. در مقایسه با زخم های سوختگی کنترل که توسط نانوذرات کورکومین درمان نشده بودند. همچنین مشاهده شد که تجویز نانو کورکومین به صورت موضعی به بهبود سریع تر زخم ها نسبت به زخم هایی که با نانو کورکومین درمان نشده اند کمک می کند. علاوه بر بسته شدن و بهبود سریع تر زخم ها، ارزیابی کیفی در این مطالعه نشان داد که زخم های درمان شده با نانو کورکومین، تشکیل بافت گرانوله را به شکل بهتری نشان می دهند و همچنین اپیتلیال شدن مجدد نسبت به سایر زخم ها زودتر رخ داده است. که درمان نشده بودند. نانو کورکومین به طور کلی تأثیر چندوجهی بر بهبود زخم ها دارد و عمدتاً در مرحله تکثیر با افزایش رسوب کلاژن ها، تولید فیبرونکتین و همچنین اپیتلیال سازی مجدد عمل می کند. با این حال، در این مطالعه، سمیت نانو کورکومین هنگام استفاده موضعی در زخم های مزمن و جذب و تجمع آنها در داخل اندام داخلی به طور گسترده مورد مطالعه قرار نگرفته است. وانگ و همکاران [۶۱] اشاره کرد که نانوذرات لیپیدی جامد کورکومین به طور گسترده ای خواص انحلال پذیری بهتری نسبت به کورکومین بومی از خود نشان می دهند. به کاهش واسطه های پیش التهابی که توسط پلی ساکاریدها (LPS) مانند پروستاگلاندین E₂، اکسید نیتریک (NO) و غیره توسط فرآیند ایجاد انسداد برای فاکتور هسته ای کاپا - تقویت کننده زنجیره سبک، القا می شوند، کمک می کند. فعال سازی سلول های B فعال (NF-kB) در ماکروفاژ موش RAW 264.7. نانوپلیمرهای کورکومین به طور گسترده در رساندن داروهای کورکومین به طور موثر استفاده می شود زیرا به بهبود فراهمی زیستی خوراکی همراه با حلالیت بهتر کورکومین کمک می کند. مقاله [۶۲] اشاره کرد که پلیمرهای نانو کورکومین نسبت به کورکومین آزاد خواص ترمیم زخم جامد را نشان می دهند. از سوی دیگر، [۶۳] نشان داد که نانو کورکومین با پراکندگی های جامد به بهبود قابل توجهی در بهبود زخم ناحیه واژن کمک می کند، زیرا فراهمی زیستی بهبود یافته داروهای کورکومین که بسیار ضعیف در آب هستند، حل می شود. در مقاله [۶۴] رمزگذاری شد که نانو کورکومین به عنوان یک عامل حیاتی برای مبارزه با التهاب با انسداد فعالیت آنزیم ها و تولید سیتوکین ها و فعال کردن عوامل رونویسی عمل می کند. همچنین مقاله [۶۵] نشان داد که فرمول نانو کورکومین لیپوزوم ها دارای اثر ضد التهابی در برابر ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات موجود در سلول های بنیادی پالپ دندان های انسان است و در نتیجه بهبود زخم و کیفیت مراقبت از دندان را بهبود می بخشد.



شکل ۵. یک نمایش شماتیک از فعالیت ترمیم زخم در مطالعه نانو کورکومین.

۲-۶. محافظ از کبد

با توجه به [۶۶]، نانولیپوزوم های کورکومین به گونه ای تهیه شد که بتوان اندازه ذره کورکومین را کاهش داد و همچنین حلالیت آن در آب را بهبود بخشید. در نتیجه، لایه هیدرودینامیکی احاطه کننده ذرات با افزایش سرعت انحلال ویژه سطح نازک تر می شود. ذکر شد که سمیت کبدی که شامل نکروز و استئاتوز می شود، می تواند در نتیجه هر گونه قرار گرفتن در معرض عامل کبدی CCl₄ تجربه شود. این مطالعه نشان داد که فعالیت های سرمی آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلکالین فسفاتاز (ALP) در حالی که کبد با کورکومین آزاد و همچنین نانولیپوزوم کورکومین درمان می شد، بسیار کاهش یافت. همچنین اشاره شد که گروه درمانی دریافت کننده نانولیپوزوم های کورکومین، فعالیت سرمی کمتری از ALT، AST، ALP را در مقایسه با گروه درمانی تحت درمان با کورکومین آزاد تجربه کردند. این واقعیت را ثابت کرد که نانولیپوزوم های کورکومین می توانند به عنوان مفیدترین عامل برای معکوس کردن هر نوع آسیب در کبد عمل کنند و اثر محافظتی کبدی را با موفقیت نشان دهند. از سوی دیگر، در مقاله [۶۷]، نانو کورکومین برای اولین بار برای مدیریت اثرات سمی CuSO₄ در بافت های کبد مورد استفاده قرار گرفت، زیرا اعتقاد بر این است که اندازه کوچکتر نانوکومین می تواند به ویژه برای تعامل آسان با سطح و سطح مفید باشد. در داخل مولکول های زیستی با موفقیت مقصومی و همکاران این مطالعه عمدتاً برای ارزیابی اثرات محافظتی و همچنین احیاکننده نانومیسسل های کورکومین بر آسیب های مزمن کبدی در موش ها که توسط الکل ایجاد می شود، انجام شد [۶۸]. مشاهده شد که صرف نظر از کاهش اندک سطح آنزیم های کبدی در گروهی که با نانوکورکومین تحت درمان قرار گرفتند، سطوح سرمی ALT، ALP و AST در گروه های پس از درمان با نانوکورکومین به شدت کاهش یافت. بنابراین، در این مطالعه مشخص شد که نانوکورکومین زمانی که ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز تجویز می شود، می تواند در بازیابی آسیب های کبدی ناشی از الکل با کاهش قابل توجه در سطح لاکتات دهیدروژناز (LDH) بسیار مفید باشد. با این حال، در این مقاله، کاربردهای بالینی نانوکورکومین انجام نشده است. در مطالعه دیگری توسط [۶۹]، اثر محافظت کبدی نانوکورکومین بر سمیت کبدی ناشی از سالینومایسین در جوجه های گوشتی مورد مطالعه قرار گرفت. مشاهده شد که افزودن نانوکورکومین در جیره با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به کاهش قابل ملاحظه سطح آنزیم AST کمک کرد. سوکوبان و همکاران اثر نانوکورکومین بر محافظت از سمیت کبدی ناشی از تتراکلرید کربن در موش های صحرایی را بررسی کرد [۷۰]. این مطالعه نشان داد که نانوکورکومین اثر قابل توجهی در محافظت از کبد در صورت آسیب ناشی از تتراکلرید کربن دارد و همچنین اشاره شد که اثر محافظتی کبدی نانوکورکومین به دوز خاصی از ۲ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن بستگی دارد. در مقاله دیگری از [۷۱]، مشاهده شد که در بیماران دارای اضافه وزن یا چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی، نانوکورکومین به افزایش قابل توجه HDL کمک کرده و باعث کاهش درجه کبد چرب و همچنین ترانس آمیناز های کبدی می شود که مجدداً برجسته می شود. عملکرد محافظتی کبدی نانوکورکومین با موفقیت انجام شد.

۳-۶. اثر بر CVD

به گروهی از بیماری های مربوط به قلب و اختلالات عروق خونی سیستم قلبی عروقی که تأثیر بسزایی بر سلامت و تندرستی افراد دارند، بیماری های قلبی عروقی (CVD) گفته می شود. در مقاله [۷۲] ذکر شده است که نانوداروهای کورکومین به هدف قرار دادن کورکومین، بهبود جذب سلولی و فارماکوکینتیک و همچنین کارایی نانوکورکومین کمک کردند. نانوکورکومین همچنین به بهبود گردش خون و افزایش نفوذ و حفظ عامل درمانی که در نانو کورکومین بارگذاری شده است کمک کرد. یک مطالعه اشاره کرد که تولید گونه های اکسیژن رادیکال آزاد وجود دارد که توسط دوکسوروبیسین ایجاد می شود که باعث افزایش سطح مالون دی آلدئید قلبی می شود [۷۳] و در نتیجه منجر به آسیب گسترده به بافت های قلب از طریق تعامل با لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین های غشایی می شود. علاوه بر این، همچنین مشاهده شد که کاهش قابل توجهی در فعالیت سوپراکسید دیسموتاز قلبی و گلووتاتیون پراکسیداز در گروه تیمار شده با نانوذرات کونژوگه

کورکومین وجود دارد. بنابراین، از این مطالعه مشخص شد که به دلیل خواص آنتی اکسیدانی عالی، اقدامات محافظتی قلبی توسط نانوذرات کورکومین مزدوج به نمایش گذاشته شده است. مطالعه [۷۴] تأثیر ۱۲۰ میلی گرم نانوکورکومین را بر سطوح CRP و مولکول‌های چسبندگی به مدت ۱۶ هفته بر روی بیماران تحت همودیالیز بررسی کرد. نتایج پایان مطالعه به این واقعیت اشاره کرد که گروه دریافت کننده نانوکورکومین کاهش قابل توجهی در سطح سرمی CRP در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما داشتند. نشانه مطالعه به وضوح بیان کرد که ممکن است تأثیر مفید نانوکورکومین در کاهش سطوح CRP و التهاب همراه با مولکول‌های چسبندگی داشته باشد و در نتیجه اثر محافظتی قلبی داشته باشد. با این حال، این مطالعه به طور خاص برای بیماران مبتلا به همودیالیز و CVD مرتبط با همودیالیز انجام شد و شواهد ارائه شده در این مطالعه هنوز برای آزمایش‌های بالینی کافی نیست. از سوی دیگر، ر. [۷۵] اثر ۵۰۰ میلی گرم کپسول کورکومین و ۸۰ میلی گرم کپسول نانو کورکومین را بر ۹۰ بیمار که تحت آنژیوپلاستی انتخابی عروق کرونر قرار گرفته بودند، مقایسه کردند. نتایج نشان داد که در مقایسه با کورکومین، بیمارانی که کپسول‌های نانو کورکومین دریافت می‌کردند، نتایج و تغییرات بهتری از نظر سطح کلسترول تام، سوپراکسید دیسموتاز، مالون دی‌آلدئید، تری‌اسیل گلیسرول و همچنین فاکتور نکروز تومور آلفا نشان دادند. بنابراین، نانو کورکومین ممکن است اثر محافظتی قلبی بهتری را بر روی بیماران نشان دهد، زیرا نانوکورکومین در دسترس زیستی بالاتری نسبت به کورکومین دارد. مطالعه کورکومین بارگیری شده با رسوراترول کپسوله شده با هم، حلالیت بهتر نانوکورکومین را در فاز آبی در مقایسه با دارو به تنهایی امکان پذیر کرد [۷۵]. این اثر محافظت قلبی نانوکورکومین را در مدل سلولی مورد بررسی قرار داد که در آن سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین القا شده بود. این کاهش زیادی در آپوپتوز و همچنین ROS در مورد کاردیومیوسیت‌های جنینی موش نشان داد که وقتی با هیدروکلراید دوکسوروبیسین درمان شدند، در نتیجه به اثر محافظتی قلبی نانوفرمولاسیون کورکومین اشاره کرد.

۴-۶. سیستم عصبی

وانگ و همکاران نفوذ نانوکورکومین به سد خونی مغزی را در هنگام آسیب مغزی پس از آسیب ایسکمیک توصیف کرد. نفوذ نانوکورکومین باعث مهار فعال شدن میکروگلیال MI می‌شود. نفوذ نانو کورکومین باعث تجمع در نیم سایه ایسکمیک می‌شود [۷۶]. در راستای این مطالعه، ر. [۷۷] دریافتند که نانوذرات پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک-اسید بارگذاری شده با کورکومین، هنگامی که به خط سلولی نوروبلاستوما برای درمان بیماری آلزایمر هدف قرار می‌گیرد، مهار فاکتور هسته‌ای فاکتور اریترئوئید ۲ (Nrf2) را نشان می‌دهد که یک پروتئین طبیعی است. در نتیجه آسیب اکسیداتیو سلول‌ها را متوقف می‌کند. علاوه بر این، همچنین مشخص شد که بیان آپولیپوپروتئین J یا کلاسترین کاهش یافته و در نتیجه شدت بیماری را کاهش می‌دهد. انواع مختلفی از نانوحامل‌های کورکومین، که شامل دندریمرها، مزدوج‌های نانوذرات، میسل‌ها و نانومواد مبتنی بر زیستی و خواص مرتبط با آن‌ها مانند حلالیت، پایداری و غیره می‌شوند، در [۷۸] مورد مطالعه قرار گرفتند. بررسی شد که سیستم دارورسانی نانوکورکومین در واقع می‌تواند به بهبود کارایی در بیماری‌های مربوط به CNS منجر شود. شکاف‌های تحقیقاتی این مطالعه قرار است با مطالعات بالینی بیشتر برطرف شود تا بتوان نانوکورکومین را با خیال راحت برای بیماران مبتلا به آلزایمر، اختلال شخصیت و اسکروز جانبی آمیوتروفیک تجویز کرد. اگر روزی هایی که با کورکومین ساخته شده از جوجه کشی سلول‌های اندوتلیال مغز در مدل موش به مدت ۳ روز به محافظت از نفوذپذیری لایه سلول‌های اندوتلیال با کاهش سطح استرس اکسیداتیو و کاهش عملکرد کمک کردند. پروتئین‌های اتصالی که دچار اختلال شده‌اند [۷۹]. محققان در [۸۰] اثرات تعدیل کننده عصبی نانوکورکومین و اسیدهای چرب ω -3 را بر روی شبکه میگرن سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) مطالعه کردند. در نتایج مشخص شد که هم نانوکورکومین و هم اسیدهای چرب ω -3 می‌توانند به تقویت تأثیر خود بر مهار mRNA COX-2 کمک کنند و همچنین به کاهش سطوح موجود در سرم کمک کنند. علاوه بر این، هنگامی که به صورت ترکیبی استفاده می‌شود، مشاهده شد که شدت، مدت زمان و همچنین دفعات سردرد را به طور قابل توجهی در مورد بیماران میگرنی کاهش می‌دهد. مطالعه آزمایشگاهی [۸۱] مشخص کرد که نانوذرات نوزوم بارگذاری شده با کورکومین به اندازه کافی در کاهش

تکثیر، زنده ماندن، و همچنین مهاجرت سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما می‌که از چندشکل گلیوبلاستوما جمع‌آوری شده‌اند، موثر هستند. تهاجمی سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما نیز به احتمال زیاد با مهار پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت-۱ همراه با مهار رشد تومور با تنظیم مثبت ROS در مقایسه با کورکومین آزاد، به طور قابل توجهی مهار شد. از این مطالعه مشهود بود که به منظور تحویل کورکومین به گلیوبلاستوما چند شکل، نانو نوزوم می‌تواند یک نمونه ایده‌آل برای دارورسانی باشد، اگرچه تحقیقات بیشتری در داخل بدن برای اجرای آن در آزمایش‌های بالینی مورد نیاز است.

۵-۶. اثرات آنتی‌اکسیدان

مواد مصنوعی یا طبیعی که مانع یا به تعویق انداختن نوعی آسیب به سلول‌ها می‌شوند به عنوان آنتی‌اکسیدان شناخته می‌شوند. نانو کورکومین را می‌توان به عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی با یک عامل فعال زیستی قوی طبقه بندی کرد. برخی از کارشناسان سوسپانسیون نانو کورکومین را برای آزمایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن با استفاده از روش ۲،۲-دی فنیل-۱-پیکریل هیدرازیل (DDPH) تهیه کردند [۸۲]. نتایج نشان داد که کارایی چنین نانوسوسپانسیون‌هایی در فعالیت آنتی‌اکسیدانی بیشتر از کورکومین خالص یا یک مخلوط ساده است، اما بهتر از اسید اسکوربیک نیست. از سوی دیگر، مطالعه [۸۳] تلاش کرد تا نتایج آنتی‌اکسیدانی و همچنین ضد دیابتی نانو کورکومین را برای درمان بیماران دیابتی ایجاد کند. نتایج این مطالعه نشان داد که فعالیت CAT، SOD و GPX به طور قابل توجهی در پانکراس موش‌های دیابتی کاهش یافته است. موش‌های دیابتی تحت درمان با نانو کورکومین به مدت حدوداً ۲۰ روز، افزایش بعدی آنتی‌اکسیدان را با کمک کاهش استرس اکسیداتیو نشان دادند. همانطور که در این مطالعه مشاهده شد، کارایی کاهش استرس اکسیداتیو در نانوذرات کورکومین نیز بهتر بود. در مطالعه دیگری که توسط [۸۴] انجام شد، تأثیر تنظیمی نانو کورکومین در برابر آسیب‌های ناشی از تارتازین بر وضعیت آنتی‌اکسیدانی موش‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. مشخص شد که کبد و کلیه موش‌های صحرایی مصرف شده با تارتازین که تحت درمان با نانو کورکومین قرار گرفتند، افزایش قابل توجهی در هر یک از فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی آنزیم‌هایی مانند SOD، GPx، و CAT و سطح گلوتاتیون (GSH) و آنتی‌اکسیدان کل نشان دادند. ظرفیت (TAC) نیز با تجویز نانو کورکومین تا حد زیادی بازیابی شد. یک مطالعه مقایسه‌ای بین کورکومین با نانو کورکومین فعالیت آنتی‌اکسیدانی میتوکندری کبد با استفاده از سمیت ناشی از فسفید آلومینیوم (AIP) مشاهده شد [۸۵]. نتایج این مطالعه این واقعیت را برجسته کرد که میتوکندری‌های کبد پس از قرار گرفتن در معرض AIP اثرات سمی اکسیداتیو شدیدی را تجربه کردند. با این حال، با درمان با نانو کورکومین، می‌توان پیشرفت‌های زیادی در عوامل ایجاد استرس اکسیداتیو ایجاد کرد. این به نوبه خود توصیه می‌کند که تجویز نانو کورکومین می‌تواند در مورد تأثیر مضر سمیت کبد ناشی از AIP با کمک مهار رادیکال‌های آزاد و تثبیت وضعیت اکسیداتیو کبد مفید باشد. مشخص شد که نانوکپسولاسیون کورکومین می‌تواند به عنوان یک روش بسیار موثر برای مبارزه با سمیت ناشی از قرار گرفتن در معرض سرب در بدن مورد استفاده قرار گیرد [۸۶]. با تجویز نانو کورکومین همراه با سرب، سطوح کاهش یافته و اکسید شده گلوتاتیون به همراه کاهش ROS بازیابی شد. خاصیت کیلاسیون و فراهمی زیستی بهتر نانو کورکومین احتمالاً دلیل واقعی حذف سرب از بافت نرم و خون بوده است. مشابه این، ادبیات [۸۷] اثرات دفاعی نانو کورکومین و کورکومین را در برابر آسیب ناشی از قرار گرفتن در معرض پاراکوات در ریه مقایسه کرد. در این مطالعه مشخص شد که تأثیر محافظتی نانو کورکومین در مورد پیشگیری از آسیب ریه ناشی از پاراکوات که بیشتر با تعدیل سطح استرس اکسیداتیو همراه با بیان ژن بود، بسیار بهتر از کورکومین بود. باز هم رجوع کنید [۸۸] فعالیت آنتی‌اکسیدانی نانو کریستال‌های کورکومین را در برابر اثرات سمی گردش خون در موش‌های صحرایی Wister مورد مطالعه قرار دادند. نتایج این مطالعه بر این واقعیت تأکید دارد که کارایی نانو کریستال‌های کورکومین در دوز ۴۰ میلی‌گرم در کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی و سم‌زدایی آنزیم‌هایی مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون بهتر است. پراکسیداز و غیره. این مطالعات در مجموع کارایی نانو کورکومین را به عنوان یک آنتی‌اکسیدان در برابر انواع مختلف سمیت ایجاد شده در بدن برجسته می‌کند.

۶-۶. اثر ضد فیبرینولیتیک

شکستن لخته فیبرین که یک محصول انعقادی است در فرآیند فیبرینولیز به دست می آید. آنزیم مسئول اصلی در این زمینه پلاسمین است که شبکه فیبرین را در نواحی مختلف برش می دهد و در نتیجه بخش های در گردش تولید می کند که توسط کبد، کلیه یا سایر پروتئازها پاک می شوند. مقاله [۸۹] اثر درمانی کورکومین و نانوکورکومین را که به صورت خوراکی بر روی عضله پارگی داده شده بودند، مقایسه کردند. در این مقاله ذکر شده است که نانو کورکومین موثرتر، محلول تر و زیست دسترس تر از کورکومین است و نقش حیاتی در بازسازی فیبر عضلانی همراه با کاهش فیبروز دارد. با در نظر گرفتن این خواص نانوکورکومین، در این مطالعه تخمین زده شد که مصرف مکمل خوراکی آن می تواند به کاهش تشکیل بافت اسکار در زمان بهبودی عضله پارگی کمک کند. از سوی دیگر، در مقاله [۹۰]، مشخص شد که کیناز (JNK) همراه با پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (p38 MAPK) به تنظیم مثبت بیان ژن uPA با کمک کورکومین که به نوبه خود در ترویج مهاجرت سلولی همراه با فیبرینولیز ضروری است که می تواند به بهبود زخم ها کمک کند. با توجه به فراهمی زیستی بهتر و حلالیت نانو کورکومین، می توان تخمین زد که نانوکورکومین در این زمینه برای اثر فیبرینولیتیک مؤثرتر خواهد بود. در مقاله [۹۱]، گزارش شده است که در مورد بیماران مبتلا به فیبروز زیر مخاطی دهان، کورکومین و همچنین نانوکورکومین دارای خواص ضد التهابی با مهار فرآیند التهابی هستند. علاوه بر این، خاصیت فیبرینولیتیک نانوکورکومین با مهار پراکسیداسیون لیپیدی همراه با بررسی و کاهش تکثیر سلول ها نیز ثابت شد. مطابق با این مطالعات، در مطالعه [۹۲] نشان داده شد که قرار گرفتن در معرض بلئومایسین به سلول ها باعث فعال شدن فسفوریلاسیون p53 می شود و در نتیجه منجر به افزایش بیان مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن I-می شود. بلئومایسین همراه با افزایش تنظیم سیتوکین ها، ماکروفاژها، نوتروفیل ها و سایر مولکول های التهابی در آسیب به DNA سلول های اپیتلیال آلوئولار نقش دارد. با درمان با نانو کورکومین، فسفوریلاسیون p53 و بیان PAI-I کاهش می یابد، در نتیجه به تنظیم مرحله آسیب فیبرو-پرولیفراتیو که توسط بلئومایسین القا شده بود کمک می کند.

۶-۷. فعالیت ضد پروتوزوا

بیماری های ایجاد شده توسط پروتوزوا به عنوان بیماری های عفونی بار بزرگی (از نظر اجتماعی، اقتصادی و سلامتی و تندرستی) در سراسر جهان تبدیل شده اند. برخی از شایع ترین و تهدیدکننده ترین بیماری های ایجاد شده توسط پروتوزوا عبارتند از: مالاریا، بیماری خواب آفریقایی، توکسوپلاسموز، بیماری شاگاس، ژیااردینس، لیشمانیوز جلدی و احشایی، و اسهال خونی آمیبی [۹۳]. مطالعه ای توسط [۹۴] گزارش داد که در جهان گرمسیری، مالاریا از نظر سلامت عمومی به یک نگرانی عمده تبدیل شده است، و از نظر آماری، میزان مرگ و میر نیز بالاتر است. این افزایش اثر بیماری های ناشی از پروتوزوا به دلیل فقدان واکسن ها و داروهای ایمن و مقرون به صرفه برای درمان در نظر گرفته می شود [۹۳]. از این رو، استفاده از نانو کورکومین در درمان بیماری های ایجاد شده توسط پروتوزوا به تدریج اهمیت خود را پیدا می کند زیرا گزارش شده است که فعالیت ضد پروتوزوا دارد. در مرحله اول، مشخص شده است که کورکومین در ترکیب با کیتوزان دارای فعالیت ضد مالاریا است که باعث افزایش فراهمی زیستی و پایداری آن می شود. کورکومین باعث فسفوریلاسیون تعدیل کننده های سطح سیتوکین می شود و اثرات ضد مالاریا خود را نشان می دهد. به طور مشابه، رشد تروفوزوئیت ها را با اعمال اثرات سیتوتوکسیک بر تروفوزوئیت های *G. lamblia* کنترل می کند و در درمان ژیااردیازیس انسانی به ویژه برای اهداف ضد اسهال موثر است [۹۵]. مشخص شده است که کورکومین در کاهش عفونت های ناشی از تک یاخته های *E. acervulina* و *E. maxima* در قسمت فوقانی و میانی روده کوچک و همچنین عصاره الکلی آن که فعالیت ضد تک یاخته ای را در برابر *E. histolytica* نشان داده است، موثر است. یکی از مکانیسم های احتمالی که برای فعالیت ضد پروتوزوای کورکومین در نظر گرفته می شود، تأثیر آن بر رونویسی ژن است. مشخص شده است که کورکومین توانایی

کاهش NF-kB را دارد که منجر به مهار ایکاپالفا کیناز و در نتیجه کاهش فسفوریلاسیون آن می شود. این به نوبه خود منجر به القای آپوپتوز، توقف در چرخه سلولی و سرکوب رشد سلول هایی می شود که توسط انگل ها آلوده میشوند. [۹۶].

۸-۶. فعالیت آنتی باکتریال

هنگامی که تکثیر گونه های مضر باکتری چه در داخل بدن و چه در داخل بدن صورت می گیرد، منجر به عفونت ها و بیماری های مختلف می شود. استفاده از آنتی بیوتیک ها برای درمان بیماری ها و عفونت های باکتریایی از دیرباز رایج بوده است. اما با گذشت زمان، سوء مصرف آنتی بیوتیک ها منجر به افزایش مقاومت باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک ها شده و این به یک تهدید بزرگ و نگرانی جدی برای سلامت انسان تبدیل شده است. علاوه بر این، عدم تعادل بین تولید آنتی بیوتیک های جدید و بروز سویه های باکتریایی با مقاومت آنتی بیوتیکی مشاهده می شود که چالش های بیشتری را ایجاد کرده است [۹۷]. مقاومت دارویی با محدودیت های دیگر مانند سمیت و هزینه های اضافی مراقبت های بهداشتی به یک مشکل جهانی تبدیل شده است [۹۸]. در بیمارستان ها، لوله از طریق بینی معده عبور می کند. در مطالعه ای که توسط [۹۹] دارورسانی برای بسیاری از بیماران استفاده می شود. لوله از طریق بینی معده عبور می کند. در مطالعه ای که توسط [۹۹] انجام شد، بر این موضوع متمرکز شد که این لوله ها در برابر باکتری های تشکیل دهنده فیلم زیستی مانند *Staphylococcus sp* حساس هستند. در روز این باکتری ها روی سطح کاتتر به ویژه استافیلوکوک های کوآگولاز منفی (CoNS) شروع به کلون سازی می کنند و اتصال سطحی آن به سطوح غیر زنده یا زنده رخ می دهد که منجر به بلوغ بیشتر و تجمع بیوفیلم می شود و در نتیجه منجر به افزایش مقاومت می شود. به عوامل آنتی باکتریال دو ConNS که به طور خاص چنین ویژگی هایی را اعمال می کنند، *S. epidermidis* و *S. haemolyticus* هستند. [99] گزارش شده است که کورکومین دارای خواص ضد باکتریایی است و از زمان های قدیم برای درمان عفونت ها استفاده می شود. مکانیسم های احتمالی عمل که دانشمندان به این نتیجه رسیده اند این است که در ابتدا، با تشکیل یک کانال یونی یا ایجاد منافذ، باعث خروج متابولیت های مهم غشای سلولی باکتری می شود. ثانیاً، ساختار دیواره سلولی باکتری را مختل می کند و منجر به مرگ باکتری می شود [۹۵]. یک پروژه تحقیقاتی دیگر نشان می دهد که در یک آزمایش آزمایشگاهی، کورکومین با برهمکنش با پروتئین جهش یافته *Z (FtsZ)* حساس به دما رشته ای پروکاریوتی و تداخل در تشکیل حلقه *Z*، مانع از فرآیند تکثیر باکتریایی می شود. علاوه بر این، عملکرد باکترواستاتیک کورکومین با مهار فرآیند ترمیم DNA باکتری نیز به عنوان یک مکانیسم ضد باکتریایی کورکومین در نظر گرفته می شود [۱۰۰]. یک گزارش شواهدی را نشان داد که کورکومین در کنترل باکتری های گرم مثبت در مقایسه با باکتری های گرم منفی موثرتر است [۱۰۱]. اگرچه کورکومین دارای خواص ضد باکتریایی بالقوه است، اما حلالیت کم، پایداری کم و فراهمی زیستی کم آن باعث کاهش اثربخشی خواص ضد باکتریایی آن شده است. از این رو، هنگامی که با فناوری نانو ترکیب می شود، اثربخشی بالاتر بود. در ارزیابی، مشخص شد که به دلیل کاهش ذرات کورکومین، سمیت و حساسیت بالاتری در سلول های باکتریایی در مقایسه با کورکومین به تنهایی مشاهده می شود [۱۰۲]. استفاده از نانو کورکومین همچنین فعالیت ضد باکتریایی را در برابر طیف وسیعی از باکتری ها مانند *E. coli*، *S. aureus*، *P. aeruginosa* و *B. subtilis* نشان داده است. علاوه بر این، کورکومین دارای خواصی است که با به تاخیر انداختن رشد باکتری های بیماری زا روده و افزایش تعداد باکتری های اسید لاکتیک، میکروبیوتای روده را بهبود می بخشد. در نتیجه، یکپارچگی روده ها را بهبود بخشید [۱۰۱]. علاوه بر این، یک آزمایش میکروبیولوژیکی نشان داد که کارایی نانو کورکومین در برابر گونه های باکتریایی مانند اشریشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، شیگلا دیسانتری و استرپتوکوک پنومونیا در مقایسه با آموکسی سیلین، یک آنتی بیوتیک تجاری، بالاتر است [۱۰۳].

۹-۶. فعالیت ضد ویروس HIV

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) متعلق به خانواده Retroviridae است و مسئول ایجاد سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) است. ایدز از زمانی که برای اولین بار در سال ۱۹۸۱ گزارش شد، به یک نگرانی عمده برای سلامت عمومی تبدیل شده است [۱۰۴]. اچ‌آی‌وی ظرفیت سیستم ایمنی را برای مبارزه با عفونت‌ها کاهش می‌دهد و بنابراین فرد مستعد ابتلا به طیف وسیعی از عفونت‌ها می‌شود که گاهی تهدیدکننده زندگی می‌شوند و سپس به تدریج منجر به ایجاد ایدز می‌شوند. علاوه بر این، از نظر آماری مشخص شد که فرد مبتلا به HIV در صورت عدم درمان، ۹ تا ۱۱ سال از امید به زندگی کاهش می‌یابد [۱۰۵]. این ویروس عمدتاً سلول‌های لنفوسیت T کمک‌کننده، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را که به عنوان سلول‌های ایمنی حیاتی در نظر گرفته می‌شوند، هدف قرار می‌دهد. این ویروس با آلوده کردن مستقیم آن و همچنین به طور غیرمستقیم توسط لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک CD8 که باعث فعالیت سیتوتوکسیک روی سلول‌های CD4+ T آلوده می‌شود، سلول‌ها را از بین می‌برد. HIV میتواند از طریق خون آلوده یا اجزای آن (به عنوان مثال، استفاده از سوزن‌های استفاده شده) یا از طریق تماس جنسی منتقل شود [۱۰۵].

کورکومین دارای فعالیت ضد HIV است و به طور غیرقابل انحرافی بر مولکول‌های پروتئین ویروس تأثیر می‌گذارد. مولکول زیست‌فعال مستقیماً در چندین مکان هدف متصل می‌شود و در نتیجه فعالیت آنزیم‌ها را سرکوب می‌کند. مروری توسط [۱۰۴] به طور خلاصه نشان داد که کورکومین کاملاً در محل فعال آنزیم پروتئاز قرار می‌گیرد و هنگامی که روی یک مدل سیلیکونی آزمایش شد، مجموعه‌ای از کورکومین و بور نشان داد که اثر درمانی بر علیه HIV دارد زیرا به مکان‌های مختلف متصل می‌شود. حفره اتصال به بستر پروتئاز هنگامی که سلول‌ها آلوده می‌شوند، ترانس فعال‌کننده رونویسی (Tat) ترشح می‌شود که باعث تخریب بیشتر سلول‌های T و تحریک تشکیل تومورهای ناشی از HIV می‌شود. کورکومین در برابر این نیز موثر است، و مشاهده شد که کورکومین باعث تخریب Tat با تخریب پروتئوزومی شده و استیل‌اسیون Tat را سرکوب می‌کند که منجر به کاهش تکثیر HIV می‌شود [۱۰۴]. به همین ترتیب، ر. [۹۵] فعالیت ضد اچ‌آی‌وی Cur-AgNP را با کاهش واسطه‌های التهابی مانند $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ و $IL-6$ تشریح کرد و همچنین باعث ایجاد مانع در تکثیر ویروس HIV شد. هنگامی که کورکومین با نانوذرات نقره (AgNP) ترکیب می‌شود، به عنوان عوامل ضد تروروپروسی عمل می‌کند HIV-1. با تکثیر سریع مشخص می‌شود، از دفاع ایمنی بدن فرار می‌کند و همچنین دارای تنوع ژنتیکی است. علاوه بر این، HIV-1 به دلیل توانایی آن در افزایش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی باعث عوارض عصبی می‌شود [۱۰۶]. علاوه بر این، پروتئاز (PR) HIV-1 همچنین به تولید سویه‌های جدید ویروس‌ها با پردازش پلی‌پروتئین‌ها کمک می‌کند. از این رو، برای کاهش چنین عوارضی، اثبات شده است که کورکومین مفید است زیرا با اتصال به مکان‌های فعال پروتئازهای HIV-1 مانند CCR5 (C-Cchemokinerceptor type 5) از فعالیت پروتئازهای HIV-1 جلوگیری می‌کند. از این رو، اتصال مولکول‌های کورکومین در CCR5 از ورود HIV-1 جلوگیری می‌کند، بنابراین از سلول‌های میزبان در برابر ویروس HIV-1 محافظت می‌کند [۱۰۷].

۱۰-۶. خواص ضد التهابی نانو کورکومین

عدم کنترل التهاب منجر به التهاب مزمن و آسیب جدی بافتی می‌شود که برای درمان غیرقابل برگشت می‌شود و در نتیجه باعث شروع بیماری‌های التهابی مختلف و در دراز مدت منجر به بیماری‌های متابولیک جدی مانند بیماری‌های قلبی عروقی، پوکی استخوان و سرطان می‌شود [۱۰۸]. یکی دیگر از شرایط مهمی که در حال ایجاد اسپیس است. به یک نگرانی عمده برای سلامتی تبدیل شده است. هنگامی که برخی از عوامل عفونی حمله می‌کنند، با فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ گیرنده Toll مانند (TLR) منجر به پاسخ‌های التهابی شدید می‌شود. سلول‌های باکتریایی که مسئول عفونت هستند، LPS در غشای سلولی خارجی خود دارند LPS. بیش از حد به گیرنده گیرنده Toll مانند ۴ (TLR4) متصل می‌شود و سیگنالی را برای آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌فرستد و بنابراین پاسخ التهابی را

القا می کند [۱۰۹]. کورکومین دارای خواص ضد التهابی قوی است. مشاهده شده است که کورکومین تولید سیتوکین ها و فعالیت آنزیم های خاص را مسدود می کند. علاوه بر این، با مهار مسیرهای سیگنالی خاص فاکتور هسته ای، پاسخ التهابی را مسدود می کند، که منجر به تنظیم پایین نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) و بیان COX-2 می شود [۱۱۰]. به طور مشابه، کورکومین همچنین به طور منفی مولکول های چسبندگی خاص (مانند VCAM، ICAM، IL-8، TNF، CRP و IL-6) را تنظیم می کند. از طرفی تولید و بیان سطوح IL-10 را افزایش می دهد IL-10. یک عامل ضد التهابی قوی است که با کنترل فعالیت ایمنی، التهاب خود ایمنی را به حداقل می رساند. همچنین تولید سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-6، IL-12 و دیگران را کنترل می کند [۱۱۱].

سیستم ایمنی نقش بسیار مهمی در روند التهاب ایفا می کند. از این رو، برای کنترل آن وضعیت، تعدیل پاسخ ایمنی نیز باید انجام شود. ثابت شده است که کورکومین یک عامل تعدیل کننده ایمنی قوی است و بنابراین به کنترل فرآیند التهابی کمک می کند و در نتیجه آسیب بافتی و بیماری های التهابی را کاهش می دهد. کورکومین فعال شدن لنفوسیت های B، نوتروفیل ها، لنفوسیت های T، سلول های دندریتیک و ماکروفاژها را کنترل می کند [۱۱۱]. همچنین به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل می کند، تولید ROS را در بدن مهار می کند و عملکرد ایمنی را بهبود می بخشد. مشخص شد که نانوکورکومین باعث کاهش سطح سیتوکین و در نتیجه کاهش مرگ و میر و شدت در بیماران مبتلا به COVID-19 می شود. از این رو، نانو کورکومین به دلیل خواص ضدالتهابی و تعدیل کننده ایمنی به عنوان یک عامل درمانی بالقوه در کنترل التهاب یا بیماری های التهابی پیشنهاد شده است [۱۱۲]. علاوه بر این، زمانی که کورکومین در نانوذرات لپیدی جامد بارگذاری می شود، با تعدیل مسیرهای التهابی مانند TLR4/2-NF-kB، در درمان سپسیس ناشی از LPS مؤثر است. علاوه بر این، مشخص شده است که آزادسازی سایتوکاین های پیش التهابی را در همان سطح دگزامتازون (داروی مورد تایید FDA برای درمان سپسیس (با عوارض جانبی کمتری به تعویق می اندازد، زیرا مشخص شده است که دگزامتازون، زمانی که برای مدت طولانی تر استفاده می شود، باعث ایجاد آن می شود. عوارض جانبی مانند فشار خون بالا در سالمندان و کاهش رشد در کودکان [۱۱۳]. از این رو، نانوکورمین با تنظیم مسیرهای التهابی به عاملی امیدوارکننده برای درمان بیماری های التهابی تبدیل شده است.

۱۱-۶. اثرات ضد دیابت

دیابت ملیتوس (DM) به یکی از شایع ترین بیماری های مزمن در سطح جهانی تبدیل شده است و به یک بار مالی بزرگ تبدیل شده است. هیپرگلیسمی، تغییر در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین و گلوکزوری از جمله علائمی است که در چنین مواردی مشاهده می شود. در میان همه، دیابت نوع ۲ شایع ترین است که در آن بدن در برابر انسولین مقاومت نشان می دهد [۱۱۴]. از سوی دیگر، در دیابت نوع ۱، سلول های بتای لوزالمعده که مسئول تولید انسولین هستند، آسیب دیده یا قادر به تولید انسولین کافی برای جذب گلوکز نیستند [۱۱۵]. این اختلالات منجر به سطوح بالای گلوکز خون می شود که بیشتر منجر به عوارض بیشتری در بدن می شود که یکی از آنها پلی نوروپاتی حسی حرکتی دیابتی (DSPN) است. در DSPN معمولاً اعصاب پاها و بازوها تحت تأثیر قرار می گیرند که باعث ایجاد مشکل در فعالیت حرکتی و هماهنگی می شود و در نتیجه احتمال ضعف و سقوط را افزایش می دهد. برخی افراد نیز از دردهای مزمن رنج می برند که منجر به اضطراب، افسردگی و اختلالات خواب می شود. دلیل اصلی که باعث نوروپاتی دیابتی می شود، افزایش استرس اکسیداتیو است که بدن به دلیل کنترل نشده سطح گلوکز خون، افزایش ROS و کاهش آنتی اکسیدان درون زامتحمل می شود. هایپرگلیسمی همچنین بر چندین مسیر دیگر مانند خود اکسیداسیون گلوکز، فعال شدن پروتئین کیناز C، مسیر پیلول و شار هگزوزامین تأثیر می گذارد که فاکتورهای پیش التهابی، واکنش های تولید کننده ROS و فاکتور هسته ای کاپا-زنجیره سبک-افزایش دهنده سلول های B فعال شده را فعال می کند (NF-kB). که منجر به آسیب عصبی می شود [۱۱۶]. یکی دیگر از مشکلات مهم مرتبط با دیابت، نوروپاتی دیابتی است. دیابت به عنوان یکی از عوامل اصلی بیماری مزمن کلیه (CKD) و بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) در نظر گرفته می شود. گلوکز خون بالا

محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته (AGE) را افزایش می دهد که سیستم پروتئین کیناز (PKC) و فاکتور رونویسی NF-kB را با تعامل از طریق گیرنده های سلولی فعال می کند و منجر به التهاب و آسیب سلولی می شود. ROS همچنین نقش مهمی در ایجاد نوروپاتی دیابتی ایفا می کند زیرا باعث تغییر متابولیک مولکول ها می شود و بنابراین تغییراتی در همودینامیک کلیه ایجاد می کند [۱۱۷]. از این رو، کنترل قند خون در محدوده طبیعی برای بهبود سلامت کلی و کیفیت زندگی بسیار مهم است.

کورکومین به عنوان دارویی برای کنترل دیابت و عوارض ناشی از آن در نظر گرفته می شود. مشخص شده است که با تحریک گلیکولیز و کاهش متابولیسم گلوکونئوز در کبد، مقاومت به انسولین را بهبود می بخشد. علاوه بر این، پروفایل آنتی اکسیدانی قوی با کاهش استرس اکسیداتیو و تولید ROS، هیپرگلیسمی را کاهش می دهد [۱۱۸]. همچنین باعث تحریک تولید انسولین از سلول های بتا و انتقال گلوکز در خون می شود. بیومولکول های خاصی در کورکومین نیز یافت می شوند که ساختار پروتئین انتقال گلوکز را تغییر داده و گیرنده های انسولین را تحریک می کنند. وقتی کورکومین روی موش ها آزمایش شد، مشخص شد که باعث بازسازی و ترمیم جزایر لانگرهانس می شود [۱۱۹]. استرپتوزوتوسین (STZ) سمی است که در اثر آپوپتوز باعث استرس اکسیداتیو و آسیب سلول های بتا پانکراس می شود. یک مطالعه به این نتیجه رسید که نانو کورکومین در برابر دیابت در موش های القا شده توسط STZ موثر است. نانو کورکومین التهاب و آپوپتوز سلول های بتای پانکراس را کاهش داد و استرس اکسیداتیو را کاهش داد [۱۲۰]. محیتی و همکاران نشان داد که کورکومین جذب گلوکز سلول ها را با افزایش انتقال GLUT4 تحریک می کند و همچنین حساسیت بافت های عضلانی به انسولین را افزایش می دهد [۱۲۱].

علاوه بر این، کورکومین همچنین اثرات مفیدی بر درمان DSPN نشان داده است. هنگامی که بر روی مدل موش آزمایش شد، مشاهده شد که نانو کورکومین زمانی که به مدت ۴ هفته تجویز می شد به دلیل توانایی آن در مهار فاکتور نکروز تومور (TNF- α)، استرس اکسیداتیو واسطه NADPH اکسیداز و کاهش درد نوروپاتیک منجر شد. همچنین اثرات مثبتی بر عوارضی مانند بی حسی، درد، لرزش و ضعف داشت [۱۲۲]. بررسی دیگری همچنین بهبود سطح قند خون سریع (FBS) و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) را در القای کورکومین گزارش کرد [۷۱].

۱۲. بحث و نتیجه گیری

کورکومین اهمیت طیف وسیعی را برای کاربردهای درمانی دریافت کرده است. یک بحث عمیق در مورد گزارش مروری حاضر، کارایی کورکومین را به عنوان یک داروی مؤثر در زمانی که نانوتکنولوژی در اصلاح خواص فیزیکی و شیمیایی آن القا می شود، تشریح کرد. قبلاً بحث شده است که این جزء طبیعی به دلیل رفتار فارماکوکینتیک خود فضای وسیعی را مدیریت کرده است. هر ماده ای خودکفا نیست، بنابراین در این مورد نیز اشکالاتی وجود دارد که قبلاً به آنها توجه شده است. بسیاری از سوالات و چالش ها هنوز روشن نشده و در دست بررسی است تا بتوان آن را به عنوان یک عامل مؤثر دارورسانی معرفی کرد. در این بررسی، ویژگی ها و کاربردهای درمانی کورکومین و شکل نانوی آن برجسته می شود. برخی از خلأهای تحقیقاتی اشاره کردند که می توان کارهای گسترده ای برای رفاہ انجام داد. ما قبلاً در مورد مسیرهای سیگنالینگ نانو کورکومین در درمان بیماری های انسانی می دانیم، اما دوز ارزیابی انسان باید از اهمیت بالایی برخوردار باشد که هنوز در دسترس نیست. چندین مطالعه مفهومی پیش بالینی گزارش شده است که باید توسط کارآزمایی های بالینی در حیوانات درجه بالاتر تأیید شود. گزارش های اختصاصی بافت برای برخی بیماری های حیاتی مانند تومور یا سرطان نیز در مرحله اولیه هستند. بنابراین توجه بیشتری باید بر روی سیستم تحویل دارو که هدف خاصی را متصل میکند متمرکز شود. کارآیی نانو کامپوزیت ها با کورکومین در مقایسه با نانو کورکومین یا کورکومین آزاد موثرتر است. بنابراین، محققان باید برای گزارش قطعی بررسی کنند که آیا نانو کورکومین یا کورکومین آزاد را می توان به تنهایی یا در

فرمولاسیون های ترکیبی به عنوان داروهای اضافی استفاده کرد. محققان باید به طور گسترده بر روی پیامدهای دقیق کورکومین نانوکپسوله شده برای استراتژی های درمانی یا شیمی درمانی بیشتر مطالعه کنند. انتظار می رود که این بررسی راه را برای تحقیقات بیشتر در مورد نانوکورکومین و کاربرد آن در بیماری های مختلف هموار کند.

۱۳. منابع

1. Abd El-Hack, M.E.; El-Saadony, M.T.; Swelum, A.A.; Arif, M.; Abo Ghanima, M.M.; Shukry, M.; Noreldin, A.; Taha, A.E.; El-Tarabily, K.A. Curcumin, the active substance of turmeric: Its effects on health and ways to improve its bioavailability. *J. Sci. Food Agric.* 2021, 101, 5747–5762.
2. Hu, R.W.; Carey, E.J.; Lindor, K.D.; Tabibian, J.H. Curcumin in hepatobiliary disease: Pharmacotherapeutic properties and emerging potential clinical applications. *Ann. Hepatol.* 2018, 16, 835–841.
3. Chopra, H.; Dey, P.S.; Das, D.; Bhattacharya, T.; Shah, M.; Mubin, S.; Maishu, S.P.; Akter, R.; Rahman, M.H.; Karthika, C. Curcumin nanoparticles as promising therapeutic agents for drug targets. *Molecules* 2021, 26, 4998.
4. Gopinath, H.; Karthikeyan, K. Turmeric: A condiment, cosmetic and cure. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018, 84, 16.
5. Garodia, P.; Girisa, S.; Rana, V.; Kunnumakkara, A.B.; Aggarwal, B.B. Lessons to be learnt from ayurveda: Nutraceuticals and cosmeceuticals from ayurveda herbs. In *Ayurveda in the New Millennium*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2020; pp. 199–222.
6. Badmanaban, R.; Saha, D.; Sen, D.J.; Biswas, A.; Mandal, S.; Basak, S. Turmeric: A holistic Solution for Biochemical malfunction. *Res. J. Pharm. Technol.* 2021, 14, 5540–5550.
7. Fuloria, S.; Mehta, J.; Chandel, A.; Sekar, M.; Rani, N.N.I.M.; Begum, M.Y.; Subramaniyan, V.; Chidambaram, K.; Thangavelu, L.; Nordin, R. A comprehensive review on the therapeutic potential of *Curcuma longa* Linn. in relation to its major active constituent curcumin. *Front. Pharmacol.* 2022, 13, 820806.
8. Ahuja, A.; Gupta, J.; Gupta, R. Miracles of herbal phytomedicines in treatment of skin disorders: Natural healthcare perspective. *Infect. Disord. Drug Targets* 2021, 21, 328–338.
9. Kotha, R.R.; Luthria, D.L. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules* 2019, 24, 2930.
10. Di Meo, F.; Margarucci, S.; Galderisi, U.; Crispi, S.; Peluso, G. Curcumin, gut microbiota, and neuroprotection. *Nutrients* 2019, 11, 2426.
11. Toden, S.; Goel, A. The holy grail of curcumin and its efficacy in various diseases: Is bioavailability truly a big concern? *J. Restor. Med.* 2017, 6, 27.
12. Sabet, S.; Rashidinejad, A.; Melton, L.D.; McGillivray, D.J. Recent advances to improve curcumin oral bioavailability. *Trends Food Sci. Technol.* 2021, 110, 253–266.
13. Ghosh, S.S.; He, H.; Wang, J.; Gehr, T.W.; Ghosh, S. Curcumin-mediated regulation of intestinal barrier function: The mechanism underlying its beneficial effects. *Tissue Barriers* 2018, 6, e1425085.

14. Vollono, L.; Falconi, M.; Gaziano, R.; Iacovelli, F.; Dika, E.; Terracciano, C.; Bianchi, L.; Campione, E. Potential of curcumin in skin disorders. *Nutrients* 2019, 11, 2169
15. Urošević, M., Nikolić, L., Gajić, I., Nikolić, V., Dinić, A., and Miljković, V. (2022). Curcumin: Biological activities and modern pharmaceutical forms. *Antibiotics* 11, 135. doi: 10.3390/antibiotics11020135.
16. Hafez Ghoran, S.; Calcaterra, A.; Abbasi, M.; Taktaz, F.; Nieselt, K.; Babaei, E. Curcumin-based nanoformulations: A promising adjuvant towards cancer treatment. *Molecules* 2022, 27, 5236.
17. Alipour, M.; Ahmadian, E.; Eftekhari, A.; Forouhandeh, H.; Sharifi, S. Curcumin nanoformulations: Beneficial nanomedicine against cancer. *Phytother. Res. PTR* 2022, 36, 1156–1181
18. Mundekkad, D.; Kameshwari, G.; Karchalkar, P.; Koti, R. The catalytic and ROS-scavenging activities of green synthesized, antiferromagnetic α -Fe₂O₃ nanoparticle with a prismatic octahedron morphology from pomegranate rind extract. *Nanotechnology* 2021, 33, 045706.
19. Shen, L.; Ji, H.-F. Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2007, 67, 619–623.
20. Anand, P.; Kunnumakkara, A.B.; Newman, R.A.; Aggarwal, B.B. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol. Pharm.* 2007, 4, 807–818.
21. Karthikeyan, A.; Senthil, N.; Min, T. Nanocurcumin: A promising candidate for therapeutic applications. *Front. Pharmacol.* 2020, 11, 487.
22. Chen, Y.; Lu, Y.; Lee, R.J.; Xiang, G. Nano encapsulated curcumin: And its potential for biomedical applications. *Int. J. Nanomed.* 2020, 15, 3099–3120.
23. Tagde, P.; Tagde, P.; Islam, F.; Tagde, S.; Shah, M.; Hussain, Z.D.; Rahman, M.; Najda, A.; Alanazi, I.S.; Germoush, M.O. The multifaceted role of curcumin in advanced nanocurcumin form in the treatment and management of chronic disorders. *Molecules* 2021, 26, 7109.
24. Wang, Q.; Yu, W.; Li, Z.; Liu, B.; Hu, Y.; Chen, S.; de Vries, R.; Yuan, Y.; Quintero, L.E.E.; Hou, G. The stability and bioavailability of curcumin loaded α -lactalbumin nanocarriers formulated in functional dairy drink. *Food Hydrocoll.* 2022, 131, 107807.
25. Chen, Y.; Wang, J.; Rao, Z.; Hu, J.; Wang, Q.; Sun, Y.; Lei, X.; Zhao, J.; Zeng, K.; Xu, Z. Study on the stability and oral bioavailability of curcumin loaded (-)-epigallocatechin-3-gallate/poly (N-vinylpyrrolidone) nanoparticles based on hydrogen bonding-driven self-assembly. *Food Chem.* 2022, 378, 132091.
26. Jiang, L.; Xia, N.; Wang, F.; Xie, C.; Ye, R.; Tang, H.; Zhang, H.; Liu, Y. Preparation and characterization of curcumin/ β -cyclodextrin nanoparticles by nanoprecipitation to improve the stability and bioavailability of curcumin. *LWT* 2022, 171, 114149.
27. Ambreen, G.; Duse, L.; Tariq, I.; Ali, U.; Ali, S.; Pinnapireddy, S.R.; Bette, M.; Bakowsky, U.; Mandic, R. Sensitivity of papilloma virus-associated cell lines to photodynamic therapy with curcumin-loaded liposomes. *Cancers* 2020, 12, 3278.

28. Zhao, S.; Ma, L.; Cao, C.; Yu, Q.; Chen, L.; Liu, J. Curcumin-loaded redox response of self-assembled micelles for enhanced antitumor and anti-inflammation efficacy. *Int. J. Nanomed.* 2017, 12, 2489.
29. Kayani, Z.; Vais, R.D.; Soratijahromi, E.; Mohammadi, S.; Sattarahmady, N. Curcumin-gold-polyethylene glycol nanoparticles as a nanosensitizer for photothermal and sonodynamic therapies: In vitro and animal model studies. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2021, 33, 102139.
30. Beyene, A.M.; Moniruzzaman, M.; Karthikeyan, A.; Min, T. Curcumin nanoformulations with metal oxide nanomaterials for biomedical applications. *Nanomaterials* 2021, 11, 460.
31. Howaili, F.; Özliseli, E.; Küçükürkmen, B.; Razavi, S.M.; Sadeghizadeh, M.; Rosenholm, J.M. Stimuli-responsive, plasmonic nanogel for dual delivery of curcumin and photothermal therapy for cancer treatment. *Front. Chem.* 2021, 8, 602941.
32. Wang, X.; Peng, Y.; Tan, H.; Li, M.; Li, W. Curcumin nanocrystallites are an ideal nanoplatform for cancer chemotherapy. *Front Nanosci. Nanotech* 2019, 5, 1–4.
33. Olotu, F.; Agoni, C.; Soremekun, O.; Soliman, M.E. An update on the pharmacological usage of curcumin: Has it failed in the drug discovery pipeline? *Cell Biochem. Biophys.* 2020, 78, 267–289.
34. Bolger, G.T.; Licollari, A.; Tan, A.; Greil, R.; Vcelar, B.; Greil-Ressler, S.; Weiss, L.; Schönlieb, C.; Magnes, T.; Radl, B. Pharmacokinetics of liposomal curcumin (Lipocurc™) infusion: Effect of co-medication in cancer patients and comparison with healthy individuals. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019, 83, 265–275.
35. Slika, L.; Patra, D. A short review on chemical properties, stability and nano-technological advances for curcumin delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2020, 17, 61–75.
36. Hoshyar, N.; Gray, S.; Han, H.; Bao, G. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine* 2016, 11, 673–692.
37. Zhang, D.; Kanakkanthara, A. Beyond the paclitaxel and vinca alkaloids: Next generation of plant-derived microtubule-targeting agents with potential anticancer activity. *Cancers* 2020, 12, 1721.
38. Tomeh, M.A.; Hadianamrei, R.; Zhao, X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1033.
39. Zhao, Z.; Xie, M.; Li, Y.; Chen, A.; Li, G.; Zhang, J.; Hu, H.; Wang, X.; Li, S. Formation of curcumin nanoparticles via solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂. *Int. J. Nanomed.* 2015, 10, 3171–3181.
40. Margulis, K.; Magdassi, S.; Lee, H.S.; Macosko, C.W. Formation of curcumin nanoparticles by flash nanoprecipitation from emulsions. *J. Colloid Interface Sci.* 2014, 434, 65–70.
41. Lakshmanan, A.; Akasov, R.A.; Sholina, N.V.; Demina, P.A.; Generalova, A.N.; Gangadharan, A.; Sardar, D.K.; Lankamsetty, K.B.; Khochenkov, D.A.; Khaydukov, E.V.; et al. Nanocurcumin-Loaded UCNPs for Cancer Theranostics: Physicochemical Properties, In Vitro Toxicity, and In Vivo Imaging Studies. *Nanomaterials* 2021, 11, 2234.

42. Rad, M.E.; Egil, A.C.; Ince, G.O.; Yuce, M.; Zarrabi, A. Optimization of curcumin loaded niosomes for drug delivery applications. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2022, 654, 129921.
43. Targhi, A.A.; Moammeri, A.; Jamshidifar, E.; Abbaspour, K.; Sadeghi, S.; Lamakani, L.; Akbarzadeh, I. Synergistic effect of curcumin-Cu and curcumin-Ag nanoparticle loaded niosome: Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities. *Bioorganic Chem.* 2021, 115, 105116.
44. Reddy, A.S.; Lakshmi, B.A.; Kim, S.; Kim, J. Synthesis and characterization of acetyl curcumin-loaded core/shell liposome nanoparticles via an electrospray process for drug delivery, and theranostic applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019, 142, 518–530.
45. Gayathri, K.; Bhaskaran, M.; Selvam, C.; Thilagavathi, R. Nano formulation approaches for curcumin delivery-a review. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2023, 82, 104326.
46. Zwain, T.; Taneja, N.; Zwayen, S.; Shidhaye, A.; Palshetkar, A.; Singh, K.K. Albumin nanoparticles—A versatile and a safe platform for drug delivery applications. In *Nanoparticle Therapeutics*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2022; pp. 327–358.
47. Yao, K.; Chen, W.; Song, F.; McClements, D.J.; Hu, K. Tailoring zein nanoparticle functionality using biopolymer coatings: Impact on curcumin bioaccessibility and antioxidant capacity under simulated gastrointestinal conditions. *Food Hydrocoll.* 2018, 79, 262–272.
48. Montalbán, M.G.; Coburn, J.M.; Lozano-Pérez, A.A.; Cenis, J.L.; Vllora, G.; Kaplan, D.L. Production of curcumin-loaded silk fibroin nanoparticles for cancer therapy. *Nanomaterials* 2018, 8, 126.
49. Alves, R.C.; Schulte, Z.M.; Luiz, M.T.; Bento da Silva, P.c.; Frem, R.C.; Rosi, N.L.; Chorilli, M. Breast cancer targeting of a drug delivery system through postsynthetic modification of curcumin@ N3-bio-MOF-100 via click chemistry. *Inorg. Chem.* 2021, 60, 11739–11744.
50. Bagheri, A.R.; Li, C.; Zhang, X.; Zhou, X.; Aramesh, N.; Zhou, H.; Jia, J. Recent advances in covalent organic frameworks for cancer diagnosis and therapy. *Biomater. Sci.* 2021, 9, 5745–5761.
51. Guan, Q.; Zhou, L.L.; Li, W.Y.; Li, Y.A.; Dong, Y.B. Covalent organic frameworks (COFs) for cancer therapeutics. *Chem. Eur. J.* 2020, 26, 5583–5591.
52. Guo, H.; Liu, Y.; Wu, N.; Sun, L.; Yang, W. Covalent Organic Frameworks (COFs): A Necessary Choice For Drug Delivery. *ChemistrySelect* 2022, 7, e202202538.
53. Algahtani, M.S.; Ahmad, M.Z.; Ahmad, J. Nanoemulsion loaded polymeric hydrogel for topical delivery of curcumin in psoriasis. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2020, 59, 101847.
54. Anwar, S.K.; Elmonaem, S.N.A.; Moussa, E.; Aboulela, A.G.; Essawy, M.M. Curcumin nanoparticles: The topical antimycotic suspension treating oral candidiasis. *Odontology* 2023, 111, 350–359.

55. Ma, Z.; Wang, N.; He, H.; Tang, X. Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application. *J. Control. Release* 2019, 316, 359–380.
56. Patel, M.S.; Mandal, S.D.; Mandal, S.; Faldu, S.; Patel, J. Nasotransmucosal Delivery of Curcumin-Loaded Mucoadhesive Microemulsions for Treating Inflammation-Related CNS Disorders. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2022, 19, 560.
57. Zhang, T.; Chen, Y.; Ge, Y.; Hu, Y.; Li, M.; Jin, Y. Inhalation treatment of primary lung cancer using liposomal curcumin dry powder inhalers. *Acta Pharm. Sin. B* 2018, 8, 440–448.
58. Kurniawan, S.V.; Pawitan, J.A. Curcumin nanoformulation for pulmonary drug delivery. *Res. J. Pharmacogn* 2022, 9, 73–81.
59. Orunoğlu, M.; Kaffashi, A.; Pehlivan, S.B.; Şahin, S.; Söylemezoğlu, F.; Oğuz, K.K.; Mut, M. Effects of curcumin-loaded PLGA nanoparticles on the RG2 rat glioma model. *Mater. Sci. Eng. C* 2017, 78, 32–38.
60. Krausz, A.E.; Adler, B.L.; Cabral, V.; Navati, M.; Doerner, J.; Charafeddine, R.; Chandra, D.; Liang, H.; Gunther, L.; Clendaniel, A.; et al. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2015, 11, 195–206.
61. Wang, S.; Ha, Y.; Huang, X.; Chin, B.; Sim, W.; Chen, R. A New Strategy for Intestinal Drug Delivery via pH-Responsive and Membrane-Active Nanogels. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2018, 10, 36622–36627.
62. Karthikeyan, A.; Senthil, N.; Min, T. Nanocurcumin: A promising candidate for therapeutic applications. *Front. Pharm.* 2020, 11, 487.
63. Moballeghe Nasery, M.; Abadi, B.; Poormoghadam, D.; Zarrabi, A.; Keyhanvar, P.; Khanbabaei, H.; Ashrafizadeh, M.; Mohammadinejad, R.; Tavakol, S.; Sethi, G. Curcumin delivery mediated by bio-based nanoparticles: A review. *Molecules* 2020, 25, 689.
64. Liu, L.; Sun, L.; Wu, Q.; Guo, W.; Li, L.; Chen, Y.; Li, Y.; Gong, C.; Qian, Z.; Wei, Y. Curcumin loaded polymeric micelles inhibit breast tumor growth and spontaneous pulmonary metastasis. *Int. J. Pharm.* 2013, 443, 175–182.
65. Sinjari, B.; Pizzicannella, J.; D'Aurora, M.; Zappacosta, R.; Gatta, V.; Fontana, A.; Trubiani, O.; Diomede, F. Curcumin/Liposome Nanotechnology as Delivery Platform for Anti-inflammatory Activities via NFκB/ERK/pERK Pathway in Human Dental Pulp Treated With 2-HydroxyEthyl MethAcrylate (HEMA). *Front. Physiol.* 2019, 10, 633.
66. Li, J.; Niu, R.; Dong, L.; Gao, L.; Zhang, J.; Zheng, Y.; Shi, M.; Liu, Z.; Li, K. Nanoencapsulation of Curcumin and Its Protective Effects against CCl₄-Induced Hepatotoxicity in Mice. *J. Nanomater.* 2019, 2019, 7140132.
67. Alhusaini, A.; Hasan, I.; AlDowsari, N.; Alsaadan, N. Prophylactic Administration of Nanocurcumin Abates the Incidence of Liver Toxicity Induced by an Overdose of Copper Sulfate: Role of CYP4502E1, NF-κB and Bax Expressions. *Dose-Response* 2018, 16, 1559325818816284.

68. Maghsoumi, F.; Bidgoli, S.A. Hepatoprotective Effects of Curcumin Nanomicells in Alcohol-induced Liver Injury: Comparison with Curcumin and Silymarin in Mice Model. *J. Med. Plants* 2020, 4, 64–77.
69. Sayrafi, R.; Hosseini, S.M.; Ahmadi, M.A. The protective effects of nanocurcumin on liver toxicity induced by salinomycin in broiler chickens. *Rev. Med. Vet.* 2017, 168, 136–142.
70. Sookoian, S.; Pirola, C.J. Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: Their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2012, 8, 3775.
71. Jazayeri-Tehrani, S.A.; Rezayat, S.M.; Mansouri, S.; Qorbani, M.; Alavian, S.M.; Daneshi-Maskooni, M.; Hosseinzadeh-Attar, M.J. Nano-curcumin improves glucose indices, lipids, inflammation, and Nesfatin in overweight and obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr. Metab.* 2019, 16, 8.
72. Salehi, B.; Prado-Audelo, D.; María, L.; Cortés, H.; Leyva-Gómez, G.; Stojanović-Radić, Z.; Singh, Y.D.; Patra, J.K.; Das, G.; Martins, N.; et al. Therapeutic applications of curcumin nanomedicine formulations in cardiovascular diseases. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 746.
73. Namdari, M.; Eatemadi, A. Cardioprotective effects of curcumin-loaded magnetic hydrogel nanocomposite (nanocurcumin) against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rat cardiomyocyte cell lines. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2016, 45, 731–739.
74. Vafadar_afshar, G.; Khadem-Ansari, M.H.; Makhdomii, K.; Rasooli, J. The effects of nano-curcumin supplementation on serum level of hs-CRP, adhesion molecules, and lipid profiles in hemodialysis patients, a randomized controlled clinical trial. *Iran. J. Kidney Dis.* 2020, 14, 52.
75. Helli, B.; Gerami, H.; Kavianpour, M.; Heybar, H.; Hosseini, S.K.; Haghghian, H.K. Curcumin Nanomicelle Improves Lipid Profile, Stress Oxidative Factors and Inflammatory Markers in Patients Undergoing Coronary Elective Angioplasty; A Randomized Clinical Trial. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2021, 21, 33397249.
76. Wang, Y.; Luo, J.; Li, S.Y. Nano-Curcumin Simultaneously Protects the Blood-Brain Barrier and Reduces M1 Microglial Activation During Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2019, 11, 3763–3770.
77. Djiokeng Paka, G.; Doggui, S.; Zaghmi, A.; Safar, R.; Dao, L.; Reisch, A.; Klymchenko, A.; Roullin, V.G.; Joubert, O.; Ramassamy, C. Neuronal uptake and neuroprotective properties of curcumin-loaded nanoparticles on SK-N-SH cell line: Role of poly (lactide-co-glycolide) polymeric matrix composition. *Mol. Pharm.* 2016, 13, 391–403.
78. Panzarini, E.; Mariano, S.; Tacconi, S.; Carata, E.; Tata, A.M.; Dini, L. Novel Therapeutic Delivery of Nanocurcumin in Central Nervous System Related Disorders. *Nanomaterials* 2021, 11, 2.
79. Tian, T.; Zhang, H.-X.; He, C.-P.; Fan, S.; Zhu, Y.-L.; Qi, C.; Huang, N.-P.; Xiao, Z.-D.; Lu, Z.-H.; Tannous, B.A.; et al. Surface functionalized exosomes as targeted

- drug delivery vehicles for cerebral ischemia therapy. *Biomaterials* 2018, 150, 137–149.
80. Abdolahi, M.; Jafarieh, A.; Sarraf, P.; Sedighyan, M.; Yousefi, A.; Tafakhori, A.; Abdollahi, H.; Salehinia, F.; Djalali, M. The Neuromodulatory Effects of ω -3 Fatty Acids and Nano-Curcumin on the COX-2/iNOS Network in Migraines: A Clinical Trial Study from Gene Expression to Clinical Symptoms. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2019, 19, 874–884.
81. Sahab-Negah, S.; Ariakia, F.; Jalili-Nik, M.; Afshari, A.R.; Salehi, S.; Samini, F.; Rajabzadeh, G.; Gorji, A. Curcumin Loaded in Niosomal Nanoparticles Improved the Anti-tumor Effects of Free Curcumin on Glioblastoma Stem-like Cells: An In Vitro Study. *Mol. Neurobiol.* 2020, 57, 3391–3411.
82. Carvalho, D.D.; Takeuchi, K.P.; Geraldine, R.M.; Moura, C.J.; Torres, M.C. Production, solubility and antioxidant activity of curcumin nanosuspension. *Food Sci. Technol.* 2015, 35, 115–119.
83. Potphode, N.D.; Daunde, J.A.; Desai, S.S.; Walvekar, M.V. Nano-curcumin: A Potent Enhancer of Body Antioxidant System in Diabetic Mice. *Int. J. Phytomed.* 2018, 10, 162.
84. El-Desoky, G.E.; Wabaidur, S.M.; Alothman, Z.A.; Habila, M.A. Regulatory Role of Nano-Curcumin against Tartrazine-Induced Oxidative Stress, Apoptosis-Related Genes Expression, and Genotoxicity in Rats. *Molecules* 2020, 25, 5801.
85. Ranjbar, A.; Gholami, L.; Ghasemi, H.; Kheiripour, N. Effects of nano-curcumin and curcumin on the oxidant and antioxidant system of the liver mitochondria in aluminum phosphide-induced experimental toxicity. *Nanomed. J.* 2020, 7, 58–64.
86. Flora, G.; Gupta, D.; Tiwari, A. Preventive Efficacy of Bulk and Nanocurcumin Against Lead-Induced Oxidative Stress in Mice. *Biol. Trace Element Res.* 2013, 152, 31–40.
87. Hosseini, A.; Rasaie, D.; Asl, S.S.; Ahmadabadi, A.N.; Ranjbar, A. Evaluation of the protective effects of curcumin and nanocurcumin against lung injury induced by sub-acute exposure to paraquat in rats. *Toxin Rev.* 2019, 1–9.
88. Rajasekar, A.; Devasena, T. Facile Synthesis of Curcumin Nanocrystals and Validation of Its Antioxidant Activity Against Circulatory Toxicity in Wistar Rats. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2015, 15, 4119–4125.
89. Kazemi-Darabadi, S.; Nayebzadeh, R.; Shahbazfar, A.A.; Kazemi-Darabadi, F.; Fathi, E. Curcumin and Nanocurcumin Oral Supplementation Improve Muscle Healing in a Rat Model of Surgical Muscle Laceration. *Bull. Emerg. Trauma* 2019, 7, 292–299.
90. Madhyastha, R.; Nakajima, Y.; Omura, S.; Maruyama, M. Curcumin Facilitates Fibrinolysis and Cellular Migration during Wound Healing by Modulating Urokinase Plasminogen Activator Expression. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2009, 37, 59–66.
91. Malhotra, M.; Rai, A.; Malhotra, V. Curcumin in the Management of Oral Potentially Malignant Disorders. *World J. Pharm. Res.* 2019, 8, 1–21.

92. Gouda, M.M.; Prabhu, A.; Varsha, S.V.; Jahan, R.; Bhandary, Y.P. Nano-Curcumin Regulates p53 Phosphorylation and PAI-1 Expression during Bleomycin Induced Injury in Alveolar Basal Epithelial Cells. *Curr. Bioact. Compd.* 2020, 16, 85–89.
93. Capela, R.; Moreira, R.; Lopes, F. An Overview of Drug Resistance in Protozoal Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5748.
94. Saheb, E.J. The prevalence of parasitic protozoan diseases in Iraq, 2016. *Karbala Int. J. Mod. Sci.* 2018, 4, 21–25.
95. Rai, M.; Ingle, A.P.; Pandit, R.; Paralikar, P.; Anasane, N.; Dos Santos, C.A. Curcumin and curcumin-loaded nanoparticles: Antipathogenic and antiparasitic activities. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2020, 18, 367–379.
96. Subramani, P.A.; Panati, K.; Lebaka, V.R.; Reddy, D.D.; Narala, V.R. Nanostructures for Curcumin Delivery: Possibilities and Challenges; Nano-and Microscale Drug Delivery Systems Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017; pp. 393–418.
97. Montanaro, L.; Campoccia, D.; Arciola, C.R. Advancements in molecular epidemiology of implant infections and future perspectives. *Biomaterials* 2007, 28, 5155–5168.
98. Paul, S.; Kannan, I.; Jeyakumari, D.; Premavathi, R.K.; Sukumar, R.G.; Shantha, S. In vitro antibacterial activity of synthesized curcumin-silver nanoparticles. *Int. J. Med. Clin. Appl. Micr.* 2017, 1, 1–8.
99. Soumya, K.R.; Jishma, P.; Dhivya, R.; Annaraj, J.; Sugathan, S.; Mathew, J.; Radhakrishnan, E.K. Role of Nanocurcumin as a Surface Modifying Agent with Excellent Preventive Effect on Device-Related CoNS Infections. *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B Boil. Sci.* 2019, 90, 29–35.
100. Perera, W.P.T.D.; Dissanayake, R.K.; Ranatunga, U.I.; Hettiarachchi, N.M.; Perera, K.D.C.; Unagolla, J.M.; De Silva, R.T.; Pahalagedara, L.R. Curcumin loaded zinc oxide nanoparticles for activity-enhanced antibacterial and anticancer applications. *RSC Adv.* 2020, 10, 30785–30795.
101. Reda, F.M.; El-Saadony, M.T.; ElNesr, S.S.; Alagawany, M.; Tufarelli, V. Effect of Dietary Supplementation of Biological Curcumin Nanoparticles on Growth and Carcass Traits, Antioxidant Status, Immunity and Caecal Microbiota of Japanese Quails. *Animals* 2020, 10, 754.
102. Adahoun, M.A.; Al-Akhras, M.-A.; Jaafar, M.S.; Bououdina, M. Enhanced anti-cancer and antimicrobial activities of curcumin nanoparticles. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2016, 45, 98–107.
103. Sharifi, S.; Fathi, N.; Memar, M.Y.; Hosseiniyan Khatibi, S.M.; Khalilov, R.; Negahdari, R.; Zununi Vahed, S.; Maleki Dizaj, S. Anti-microbial activity of curcumin nanoformulations: New trends and future perspectives. *Phytother. Res.* 2020, 34, 1926–1946.
104. Praditya, D.; Kirchhoff, L.; Brüning, J.; Rachmawati, H.; Steinmann, J.; Steinmann, E. Anti-infective Properties of the Golden Spice Curcumin. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 912.

105. Laila, U.; Akram, M.; Shariati, M.A.; Hashmi, A.M.; Akhtar, N.; Tahir, I.M.; Ghauri, A.O.; Munir, N.; Riaz, M.; Shaheen, G.; et al. Role of medicinal plants in HIV/AIDS therapy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2019, 46, 1063–1073.
106. Sharma, R.K.; Cwiklinski, K.; Aalinkeel, R.; Reynolds, J.L.; Sykes, D.E.; Quaye, E.; Oh, J.; Mahajan, S.D.; Schwartz, S.A. Immunomodulatory activities of curcumin-stabilized silver nanoparticles: Efficacy as an antiretroviral therapeutic. *Immunol. Investig.* 2017, 46, 833–846.
107. Keikha, M.; Ghazvini, K. Can Curcumin be Used as an Anti-HIV Therapeutic Option? *Iran. J. Virol.* 2018, 12, 34–37
108. Schett, G.; Neurath, M.F. Resolution of chronic inflammatory disease: Universal and tissue-specific concepts. *Nat. Commun.* 2018, 9, 3261.
109. Slam, M.A.; Pröll, M.; Hölker, M.; Tholen, E.; Tesfaye, D.; Looft, C.; Schellander, K.; Cinar, M.U. Alveolar macrophage phagocytic activity is enhanced with LPS priming, and combined stimulation of LPS and lipoteichoic acid synergistically induce pro-inflammatory cytokines in pigs. *Innate Immun.* 2013, 19, 631–643.
110. Kim, S.A.; Choi, H.C. Metformin inhibits inflammatory response via AMPK–PTEN pathway in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, 425, 866–872.
111. Almarzany, Z.S. Anti-inflammatory and Anti-Arthritic Activity of Nanocurcumin in Albino Rats against Freund's Complete Adjuvant Induced-Arthritis. *Syst. Rev. Pharm.* 2020, 11, 98–105.
112. Hafezi, K.; Hemmati, A.A.; Abbaszadeh, H.; Valizadeh, A.; Makvandi, M. Anticancer activity and molecular mechanisms of α -conidendrin, a polyphenolic compound present in *Taxus yunnanensis*, on human breast cancer cell lines. *Phytother. Res.* 2020, 34, 1397–1408.
113. Wang, J.; Wang, H.; Zhu, R.; Liu, Q.; Fei, J.; Wang, S. Anti-inflammatory activity of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles in IL-1 β transgenic mice subjected to the lipopolysaccharide-induced sepsis. *Biomaterials* 2015, 53, 475–483.
114. Perry, R.J.; Samuel, V.T.; Petersen, K.F.; Shulman, G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014, 510, 84–91.
115. Al-Goblan, A.S.; Al-Alfi, M.A.; Khan, M.Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabet. Metab. Syndr. Obes.* 2014, 7, 587.
116. Asadi, S.; Gholami, M.S.; Siassi, F.; Qorbani, M.; Khamoshian, K.; Sotoudeh, G. Nano curcumin supplementation reduced the severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo- controlled clinical trial. *Complement. Ther. Med.* 2019, 43, 253–260.
117. Sifuentes-Franco, S.; Padilla-Tejeda, D.E.; Carrillo-Ibarra, S.; Miranda-Díaz, A.G. Oxidative Stress, Apoptosis, and Mitochondrial Function in Diabetic Nephropathy. *Int. J. Endocrinol.* 2018, 2018, 1875870.
118. Chaichian, S.; Shafabakhsh, R.; Mirhashemi, S.M.; Moazzami, B.; Asemi, Z. Circular RNAs: A novel biomarker for cervical cancer. *J. Cell. Physiol.* 2019, 235, 718–724.

119. Gouda, W.; Hafiz, N.A.; Mageed, L.; Alazzouni, A.S.; Khalil, W.K.B.; Afify, M.; Abdelmaksoud, M.D.E. Effects of nano-curcumin on gene expression of insulin and insulin receptor. *Bull. Natl. Res. Cent.* 2019, 43, 128.
120. Ganugula, R.; Arora, M.; Jaisamut, P.; Wiwattanapatapee, R.; Jørgensen, H.G.; Venkatpurwar, V.P.; Zhou, B.; Hoffmann, A.R.; Basu, R.; Guo, S.; et al. Nano-curcumin safely prevents streptozotocin-induced inflammation and apoptosis in pancreatic beta cells for effective management of Type 1 diabetes mellitus. *Br. J. Pharm.* 2017, 174, 2074–2084.
121. Mohiti-Ardekani, J.; Asadi, S.; Ardakani, A.M.; Rahimifard, M.; Baeri, M.; Momtaz, S. Curcumin increases insulin sensitivity in C2C12 muscle cells via AKT and AMPK signaling pathways. *Cogent Food Agric.* 2019, 5, 1577532.
122. Abbaszadeh, F.; Fakhri, S.; Khan, H. Targeting apoptosis and autophagy following spinal cord injury: Therapeutic approaches to polyphenols and candidate phytochemicals. *Pharm. Res.* 2020, 160, 105069.