# Evaluation of curcumin effects on improvement of muscle strength, prevention of oligodendrocytes and myelin damage in brain, in an animal model of multiple sclersosis (MS)

**Ebrahim Bagheri [1], Seyyed Mohammad Marandi [2], Nazem Ghasemi [3]**

1. M.Sc student of Clinical Sport Physiology, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Isfahan University, Isfahan, Iran
2. Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Physiology, Isfahan University, Isfahan, Iran,Tel:0311-7929156,Email: s.m.marandi@spi.ui.ac.ir
3. Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran,Tel:0311-7929156,Email: n_ghasemi@med.mui.ac.ir

## ABSTRACT

**Background and Aim**: Multiple sclerosis is a chronic neurodegenerative disease which is accompanied by neurological disability. Curcumin can be effective in prevention of this abnormal condition because of its ability to cross the blood-brain barrier, its potent antioxidant effect and nerve protective effects. The aim of this study was to evaluate curcumin effects on improvement of muscle strength, prevention of degradation of oligodendrocytes cells and myelin in rat brain.

**Materials and methods:** Twenty eight rats (wt:200 g) were randomly divided into four groups: control, sham (DMSO), cuprizone and curcumin. Curcumin group, received cuprizone (0.6%) gavage and curcumin (200 mg / kg) simultaneously for four weeks. During the study we evaluated muscle strength by using a behavioral basket test, the percentage of cells expressing A2B5 and MBP markers by immunohistochemistry technique. Myelin density was evaluated by luxol fast blue staining. Using Image J and SPSS softwares, the results were analyzed by one-way ANOVA test.

**Results:** Immunohistochemistry images showed that the percentages of mature oligodendrocytes and oligodendrocytes progenitor cells in the curcumin group were significantly higher than those in the sham and cuprizone groups ($p \leq 0.05$). In addition, myelin density and muscle strength were higher in the curcumin group compared to those in the cuprizone and sham groups ($p \leq 0.05$).

**Conclusion:** The consumption of natural compounds containing curcumin, can be effective in the prevention of oligodendrocytes and myelin destruction in people susceptible to MS.

**Key words:** Curcumin, Multiple sclerosis, Oligodendrocytes

**How to cite the article:**
Ebrahim Bagheri, Seyyed Mohammad Marandi, Nazem Ghasemi. Evaluation of curcumin effects on improvement of muscle strength, prevention of oligodendrocytes and myelin damage in brain, in an animal model of multiple sclersosis (MS).SJKU.2018;23(5):65-55
URL:http://sjku.muk.ac.ir/article-1-3586-fa.html

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و سوم / آذر و دی ۶۴/۱۳۹۷-۵۵

# بررسی اثرات کورکومین بر بهبود قدرت عضلانی، پیشگیری از آسیب سلول‌های الیگودندروسیتی و میلین در مغز، مدل حیوانی بیماری MS

**ابراهیم باقری[۱]، سید محمد مرندی[۲]، ناظم قاسمی[۳]**

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی بالینی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران،تلفن ثابت:۳۷۹۲۹۱۵۶-۰۳۱، s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

۳. استادیار، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، تلفن ثابت:۳۷۹۲۹۱۵۶- ۰۳۱

n_ghasemi@med.mui.ac.i r

## چکیده

**زمینه و مقدمه:** بیماری مولتیپل اسکلروزیس نوعی بیماری مزمن نورودژنراتیو است که با ناتوانی عصبی همراه است. کورکومین به دلیل توانایی عبور از سد خونی مغزی و داشتن اثرات آنتی اکسیدانی قوی و محافظت‌کنندگی عصبی می‌تواند در پیشگیری از ابتلا به این وضعیت غیرطبیعی مؤثر باشد. لذا هدف این مطالعه بررسی اثرات کورکومین در بهبود قدرت عضلانی، پیشگیری از تخریب سلول‌های الیگودندروسیتی و میلین در مغز موش صحرایی است.

**روش بررسی:** تعداد ۲۸ عدد موش صحرایی (۲۰۰ میلی‌گرم) به صورت تصادفی در چهار گروه کنترل، شم (DMSO)، کاپریزون و کورکومین قرارداده شدند. در گروه کورکومین، همزمان با گاواژ کاپریزون (۰.۶ درصد)، کورکومین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت چهار هفته استفاده شد. در طول مطالعه قدرت عضلانی با استفاده از تست رفتاری بسکت، درصد سلول‌های بیان‌کننده مارکر های A2B5 و MBP توسط تکنیک ایمونوهیستوشیمی و میزان تراکم میلین با استفاده از رنگ‌آمیزی لوکسال فست بلو مورد ارزیابی قرار گرفت. نهایتاً نتایج به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزارهای Image j، SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** تصاویر ایمونوهیستوشیمی نشان داد که در گروه کورکومین درصد سلول‌های بالغ و پیش ساز الیگودندروسیتی در مقایسه با گروه های شم و کاپریزون به صورت معنی‌داری بیشتر است ($P\leq ۰/۰۵$). بعلاوه دانسیته میلین و قدرت عضلانی موش‌ها در گروه کورکومین نسبت به گروه های کاپریزون و شم بالاتر بود ($P\leq ۰/۰۵$).

**نتیجه‌گیری:** مصرف ترکیبات طبیعی که محتوی کورکومین می‌باشند، می‌تواند در پیشگیری از تخریب سلول‌های الیگودندروسیتی و میلین در افراد مستعد به بیماری ام اس مؤثر باشد.

**واژگان کلیدی:** کورکومین، مولتیپل اسکلروزیس، سلول های الیگودندروسیتی

وصول مقاله:۹۷/۵/۱۷ اصلاحیه نهایی:۹۷/۶/۲۴ پذیرش:۹۷/۶/۳۱

[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]

**مقدمه**

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (ام اس) از شایع‌ترین بیماری‌های نورودژنراتیو محسوب می‌شود. در طی این بیماری دستگاه ایمنی بدن سلول‌های الیگودندروسیتی و غلاف میلین نورون‌های میلین دار سیستم عصبی مرکزی را مورد حمله قرار می دهد و موجب تخریب آن‌ها می‌شود(۱). این شرایط منجر به اختلال در هدایت پیام‌های عصبی شده و علائمی نظیر ضعف و خستگی، اختلالات بینایی و حرکتی، لرزش، آتاکسی، اختلال در عملکرد مثانه، افسردگی و اختلال شناختی به وجود می‌آید(۲). تخریب پیش‌رونده میلین به دلیل آپوپتوز سلول‌های الیگودندروسیت که به دنبال التهابات موضعی در سیستم عصبی ایجاد می‌شود از جمله مکانیسم های اصلی در ایجاد این ناتوانی‌ها است(۲). تعداد مبتلایان به این بیماری به‌طور تقریبی ۱۲۰ در یک‌صد هزار نفر جمعیت است و نسبت شیوع آن در زنان دو برابر مردان است(۴و ۳). بیماری ام اس عمدتاً در بالغین جوان و در سنین بین ۲۰ تا ۴۰ سال شیوع بیشتری داشته و در کودکان و سالخوردگان آمار مبتلایان کمتر است(۶و ۵). علت دقیق بیماری ام اس هنوز ناشناخته است اما عواملی از جمله ژنتیک، محیط و جنبه‌های ایمونولوژیک در پیدایش آن دخیل می‌باشند(۷). به دلیل تولید عوامل پیش برنده التهاب و آنتی بادی‌های ضد میلین، اکثر محققین بیماری ام اس را یک بیماری خود ایمنی محسوب می‌کنند و لذا درمان ام اس معمولاً بر پایه‌ی استفاده از عوامل تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و کاهش التهابات سیستم عصبی استوار است. تضعیف سیستم ایمنی، بیمار مبتلابه ام اس را در معرض انواع بیماری‌های عفونی و ویروسی دیگر قرار می‌دهد و لذا استفاده از روش های درمانی جدید نظیر استفاده از سلول‌های بنیادی(۱۲-۸) و ترکیبات مکمل ضروری است. به تازگی استفاده از گیاه‌درمانی به منظور پیشبرد اهداف درمانی در بیماری‌های نورودجنریتیو مورد توجه خاص محققین قرارگرفته است. در این میان می‌توان به کورکومین که جزء اصلی ادویه ی زردچوبه است اشاره کرد(۱۴و ۱۳). این گیاه از سمیت ذاتی کمی برخوردار است و خواص دارویی بسیاری از آن گزارش شده است که می‌توان به خواص آنتی‌اکسیدانی قوی و محافظت‌کنندگی عصبی آن در بیماری‌های نورودژنراتیوی مانند آلزایمر، پارکینسون و صرع اشاره کرد(۱۸-۱۴). کورکومین از طریق مهار فعالیت و ترشح اینترفرون گاما و کاهش فاکتورهای فعال‌کننده‌ی لنفوسیتی می تواند نقش مهمی در درمان بیماری ام اس داشته باشد(۱۹). نتایج بررسی های انجام شده با استفاده از پلیمراز نانوکورکومین نشان داده است که این ترکیب با عبور از سد خونی مغزی، ایجاد تعادل در بیان ژن های پیش التهابی و ضد التهابی وکاهش استرس‌های اکسیداتیو می تواند باعث کاهش التهاب و بهبود فرایند بازسازی میلین در طناب نخاعی شود(۲۰). در مجموع می توان گفت که کورکومین از طریق مهار مهاجرت و فعالیت میکروگلیاها(۲۱) و از طریق ایجاد فنوتیپ خاص میکروگلیایی با خواص ضدالتهابی و محافظت‌کنندگی نورونی(۲۲)، کاهش سنتز اکسید نیتریک، کاهش فعالیت کاسپاز 3(۲۳)، بهبود عملکرد میتوکندری ها(۲۴) و افزایش تعداد غلاف های میلین(۲۳) قادر است در بافت عصبی آپوپتوز نورونی و نوروگلیالی را کاهش دهد و در درمان بیماری های نورودجنریتیو مؤثر باشد.

ازآنجایی‌که تاکنون اثر کورکومین در زمینه‌ی پیشگیری از تخریب سلول‌های الیگودندروسیتی و بافت میلین در مدل توکسیک بیماری ام اس مورد بررسی قرار نگرفته است، در این مطالعه اثر کورکومین در پیشگیری از تخریب بافت میلین و سلول‌های الیگودندروسیتی پیش ساز و بالغ در مغز موش صحرایی، مدل کاپریزون بیماری ام اس مورد بررسی قرار گرفت.

## روش بررسی

گروه‌بندی و ایجاد مدل ام اس

این مطالعه در بهار سال ۱۳۹۷ در دانشگاه اصفهان انجام شد. به این منظور از ۲۸ عدد موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]

وزن تقریبی ۲۰۰ گرم که از دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان خریداری‌شده بود استفاده شد. حیوانات به صورت تصادفی در چهار قفس جداگانه با عناوین گروه کنترل (۷ عدد)، شم (۷ عدد)، کاپریزون (۷ عدد)، وکورکومین (۷ عدد)، تحت سیکل چرخه‌ی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، در لانه حیوانات دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نگه‌داری شدند. لازم به ذکر است که کلیه‌ی روش‌های تجربی مطابق با دستورالعمل مراقبت از حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. به منظور ایجاد مدل ام اس، در همه‌ی گروه ها به جز گروه کنترل شم، روزانه دو میلی لیتر از ترکیب کاپریزون شش دهم درصد (محلول در روغن ذرت) به ازای هر کیلو گرم وزن و به مدت یک ماه گاواژ شد. در گروه شم، روزانه علاوه بر کاپریزون دویست میکرولیتر محلول DMSO (حلال کورکومین) و در گروه کورکومین علاوه بر کاپریزون روزانه دویست میکرولیتر کورکومین با غلظت ۲۰۰mg/kg و به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد.

تکنیک ایمونوهیستوشیمی

مطابق با پروتکل قبلی(۱۰)، بعد از انجام کارديا‌ک پرفیوژن با استفاده از بافر سرد PBS و پارافرمالدهید ۴ درصد، مغز رت ها خارج و به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد مجدداً فیکس گردید. در ادامه مقاطع پارافینه با ضخامت ۷ میکرومتر از مغز تهیه شد و بعد از انجام تکنیک بازیابی آنتی‌ژن با استفاده از بافر سدیم سیترات، با کمک آنتی بادی‌های اولیه شامل Anti A2B5 و Anti MBP و آنتی بادی‌های ثانویه متصل به فلوئورسنس تکنیک ایمونوهیستوشیمی به منظور تعیین درصد سلول‌های الیگودندروسیت های پیش ساز و بالغ انجام شد. بعلاوه رنگ آمیزی هسته‌ها با استفاده از DAPI انجام شد. به منظور تعیین درصد سلول های بیان کننده مارکرهای الیگودندروسیتی تعداد ۲۰۰ سلول حداقل در ۵ فیلد به شکل تصادفی شمارش شد و درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی هر مارکر گزارش گردید. لازم به ذکر است که کلیه‌ی بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی سه بار تکرار گردید.

رنگ آمیزی لوکسال فست بلو

مطابق با پروتکل قبلی (۱۰)، بعد از انجام کارديا‌ک پرفیوژن و تهیه ی مقاطع پارافینه، تعدادی از نمونه ها به منظور ارزیابی میلین با استفاده از تکنیک رنگ آمیزی لوکسال فست بلو مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور بعد از آبدهی مقاطع با استفاده از الکل ۹۵ درصد نمونه ها در محلول لوکسال ۰/۱ درصد در دمای ۵۶ درجه سانتیگراد به مدت ۱۲ ساعت قرار داده شدند و سپس رنگ اضافی با استفاده از الکل ۹۵ درصد حذف گردید. بعد از شستشوی مقاطع با آب مقطر، مقاطع در محلول کربنات لیتیوم ۰/۰۵ درصد به مدت ۳۰ ثانیه قرار داده شدند. در ادامه با استفاده از الکل ۷۰ درصد (به مدت ۳۰ ثانیه)، محلول کرزیل ویولت (به مدت ۴۰-۳۰ ثانیه)، الکل ۹۵ درصد (به مدت ۵ دقیقه)، الکل ۱۰۰ درصد (به مدت ۱۰ دقیقه) و زایلن (به مدت ۱۰ دقیقه) رنگ‌آمیزی تکمیل شد و نهایتاً نمونه‌ها مونت گردید و در زیر میکروسکوپ مشاهده گردید.

تست رفتاری بسکت (Basket test)

این تست در طول مطالعه و به منظور بررسی قدرت عضلانی رت ها انجام شد (۲۵). به این منظور ابتدا رت ها در مرکز یک سبد مستطیل شکل به طول و عرض ۲۰ سانتیمتر قرار داده شدند و سپس سبد واژگون شد و تأخیر در افتادن موش‌ها از سقف سبد در طول ۱۸۰ ثانیه مورد ارزیابی قرار گرفت و نهایتاً میانگین این زمان بعد از سه بار تکرار ثبت گردید.

روش‌های آماری

آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و با کمک آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد. نتایج به صورت Mean± SE گزارش شد و P-Value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

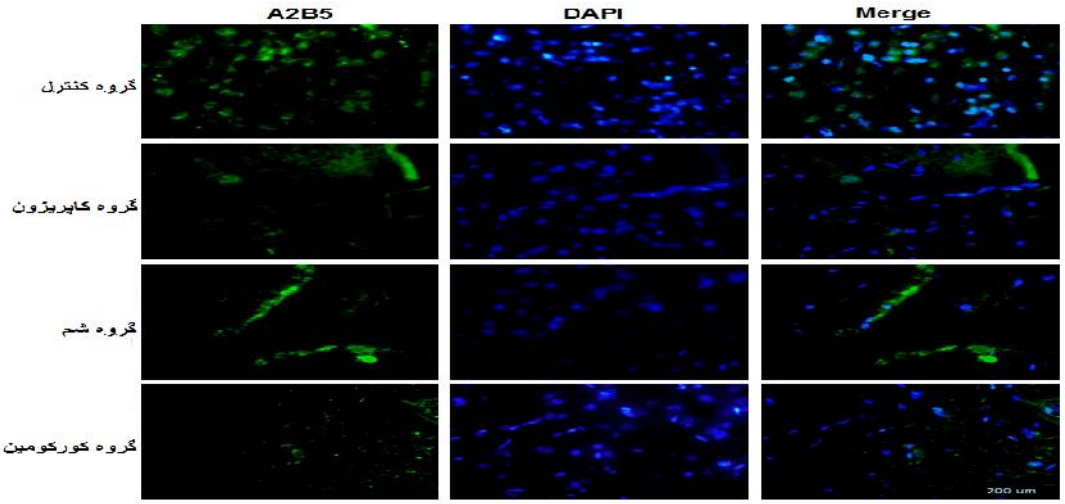


[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

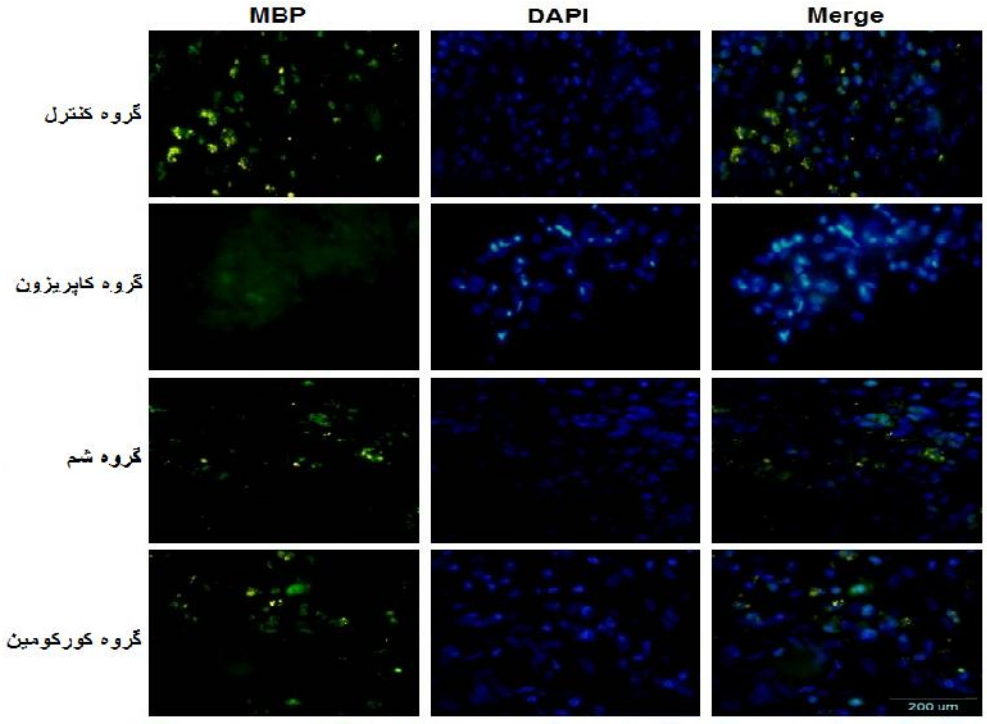
[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]

مارکرهای سطحی سلول‌های الیگودندروسیتی

همان‌طوری که در شکل ۱و۲ و همچنین در نمودار ۱ نشان داده‌شده است، میانگین درصد سلول‌های الیگودندروسیتی پیش ساز A2B5 مثبت در گروه کورکومین (۳.۱± ۲۳) و میانگین درصد سلول‌های الیگودندروسیتی بالغ MOG مثبت (۰.۹۸± ۱۵) است که در مقایسه با گروه کاپریزون (۰.۶ ± ۷ مارکر A2B5 مثبت و ۱.۷ ± ۶ مارکر MOG مثبت) و گروه شم (۰.۵ ± ۱۰ مارکر A2B5 مثبت و ۱.۱ ± ۶ مارکر MOG مثبت) به صورت معنی‌داری بالاتر بود ($P\leq ۰/۵$).




شکل ۱: تصویر میکروسکوپ فلوئورسنس از ناحیه ی جسم پینه ای مغز. بیان مارکر الیگودندروسیت های پیش ساز (A2B5) در گروه های مختلف. هسته‌ها با DAPI رنگ شده اند (مقیاس ۲۰۰ میکرومتر).

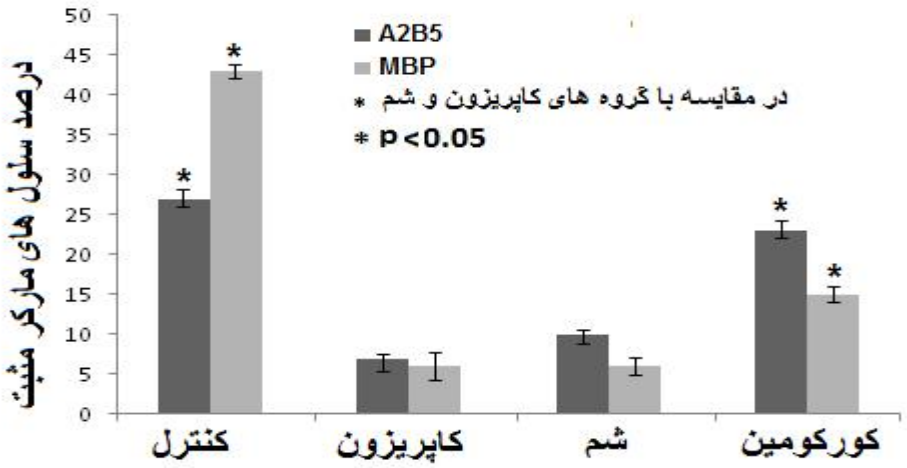



شکل ۲: تصویر میکروسکوپ فلوئورسنس از ناحیه ی جسم پینه ای مغز. بیان مارکر الیگودندروسیت های بالغ (MBP) در گروه های مختلف. هسته ها با DAPI رنگ شده اند (مقیاس ۲۰۰ میکرومتر).



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

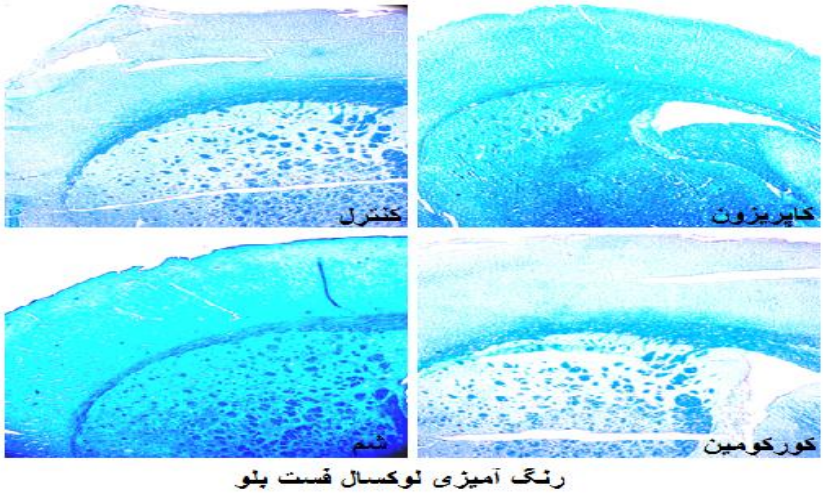
[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]




نمودار ۱: مقایسه میانگین درصد سلول‌های بیان کننده مارکرهای الیگودندروسیتی پیش ساز و بالغ. میانگین درصد سلول های بیان کننده مارکرهای A2B5 و MBP در گروه کورکومین نسبت به گروههای کاپریزون و شم به شکل معنی داری بالاتر است (P≤۰/۵).

## یافته‌های هیستولوژی

نتایج رنگ آمیزی لوکسال فست بلو از ناحیه‌ی جسم پینه‌ای مغز موش‌های صحرایی در پایان مطالعه نشان داد که استفاده از کاپریزون باعث تخریب میلین می شود و این فرایند با استفاده از کورکومین سرکوب می‌گردد. همان‌طوری که مشاهده می‌شود مناطق دمیلینه شده در جسم پینه ای نسبت به مناطق مجاور سالم رنگ کمتری به خود گرفته است (شکل ۳). بررسی دانسیته میلین با استفاده از نرم افزار Image j نیز نشان داد که میزان حضور میلین در جسم پینه‌ای گروه کورکومین (OD=225083330±32) نسبت به گروه های کاپریزون (OD=150000926±32) و شم (OD=13828458±31) به صورت معنی داری بالاتر است (نمودار ۲) (P≤0.5).

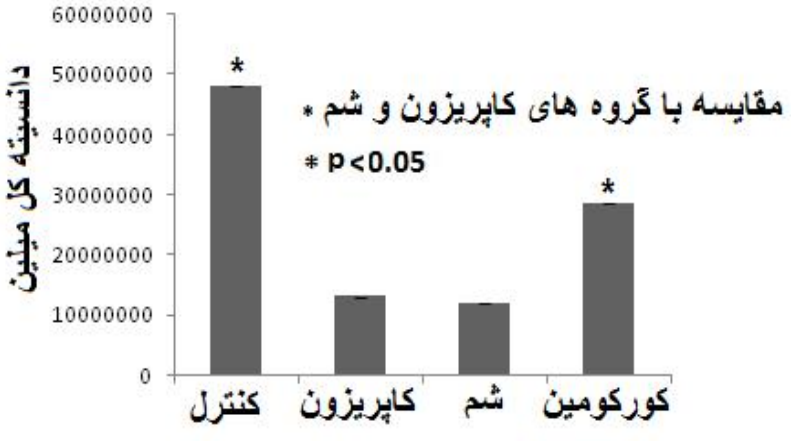



شکل ۳: رنگ آمیزی لوکسال فست بلو از ناحیه ی جسم پینه ای مغز. میلین به رنگ آبی دیده می شود (بزرگنمایی× ۴۰).



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

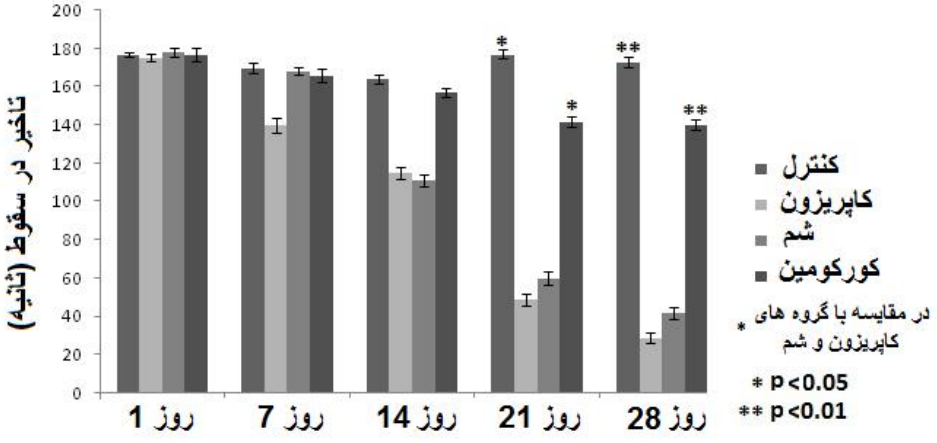
[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]




نمودار ۲: مقایسه میانگین دانسیته میلین در ناحیه جسم پینه ای مغز. میانگین دانسیته میلین در گروه کورکومین نسبت به گروههای کاپریزون و شم به شکل معنی داری بالاتر است (P≤۰/۵).

**یافته‌های تست رفتاری بسکت (Basket test)**

مقایسه نتایج بررسی های رفتاری در طول مطالعه نشان داد که از هفته سوم به بعد، تأخیر در زمان افتادن رت ها در گروه های کاپریزون و شم نسبت به گره های دیگر به صورت معنی داری کاهش یافته است (P≤۰/۵ در هفته سوم و P≤۰/۰۱ در هفته چهارم) (نمودار ۳).




نمودار ۲: مقایسه میانگین تأخیر در سقوط در گروه های مختلف. از هفته سوم به بعد میانگین تأخیر در سقوط در گروه‌های کاپریزون و شم نسبت به گروه‌های دیگر به شکل معنی‌داری پایین‌تر است (P≤۰/۵ در هفته سوم و P≤۰/۰۱ در هفته چهارم).

**بحث**

آپوپتوز سلول های الیگودندروسیت و تخریب پیش‌رونده میلین ازجمله مکانیسم‌های اصلی ایجادکننده مشکلات عصبی در بیماران مبتلابه اماس محسوب می‌شوند. اخیراً استفاده از ترکیبات گیاهی نظیر کورکومین جهت پیشگیری و درمان بیماری های تخریب کننده عصبی مورد توجه خاص محققین قرارگرفته است(۱۴). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کاپریزون که نوعی شلاتور مس است توانایی القای مرگ الیگودندروسیت ها را دارد. چهار هفته بعد از شروع گاواژ کاپریزون بررسی های ایمونوهیستوشیمی نشان



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]

داد که مصرف این ماده در گروه‌های کاپریزون و شم منجر به کاهش شدید الیگودندروسیت های پیش ساز و بالغ شده است. در توجیه این مسئله می‌توان گفت که کاپریزون از طریق چندین مکانیسم قادر است باعث افزایش القای آپوپتوز سلولی شود. از جمله این مکانیسم ها می‌توان به استرس های اکسیداتیو و نیتروزاتیو اشاره کرد. کاپریزون از طریق کاهش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و افزایش سطح اکسید نیتریک قادر است باعث القاء آپوپتوز سلول ها شود(۲۶). همان‌طوری که در نمودار ۱ مشاهده می شود درصد سلول های الیگودندروسیتی بالغ نسبت به جمعیت نابالغ کاهش بیشتری داشته است. این نتایج در راستای مطالعه ماتسوشیما و همکاران در سال ۲۰۰۱ است(۲۷). در این مطالعه اثبات شد که مصرف کاپریزون دو درصد می تواند باعث مرگ سلول های الیگودندروسیتی و به ویژه سلول های الیگودندروسیتی بالغ شود. بعلاوه بعد از قطع کاپریزون جمعیت سلول‌های الیگودندروسیتی پیش ساز به طور قابل‌توجهی افزایش‌یافته است. کورکومین نوعی ترکیب پلی فنولیک شناخته شده است که دارای خواص پیشگیرانه و پتانسیل درمانی برای درمان بسیاری از بیماری های تخریب کننده عصبی است(۱۴). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کورکومین قادر است اثرات مخرب کاپریزون بر سلول های الیگودندروسیتی را کاهش دهد. بررسی های ایمونوفلورسنس(شکل ۱ و ۲) نشان داد که جمعیت سلول های بیان کننده مارکرهای الیگودندروسیتی پیش ساز (A2B5) و الیگودندروسیت بالغ (Olig2) در گروه مصرف‌کننده کورکومین نسبت به گره های کاپریزون و شم به طور قابل توجهی بالاتر است. در توجیه این نتایج می توان گفت که کورکومین به دلیل توانایی عبور از سد خونی مغزی، استرس های اکسیداتیو را کاهش می دهد و با افزایش سطوح گلوتاتیون ها قادر است از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی جلوگیری کند. از طرف دیگر مطالعه He و همکاران نشان داده است که کورکومین با کاهش سطح اکسید نیتریک قادر است آپوپتوز سلو لهای الیگودندروسیتی را کاهش دهد(۲۱). بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، در بسیاری از مطالعات دیگر استفاده از کورکومین باعث القای آپوپتوز سلولی شده است (۳۰-۲۸). در توجیه این اختلاف می توان گفت که کورکومین اثرات دوگانه پرو و انتی اکسیدانی دارد و این خاصیت ویژه کورکومین باعث افزایش کارایی این ترکیب دارویی در درمان بیماری های مختلف شده است(۳۱). افزایش فعالیت میکروگلیاهای فنوتیپ CD45+/Iba1+ از مکانیسم های دیگری است که کاپریزون می تواند باعث آپوپتوز سلول های الیگودندروسیتی شود(۳۲). در این پژوهش اثبات شد که کورکومین قادر است اثرات آپوپتوزی کاپریزون را تقلیل دهد. با تکیه‌بر نتایج مطالعات اخیر، احتمالاً کاهش مهاجرت میکروگلیاهای D45+/Iba1+ و ایجاد میکروگلیاهایی با توانایی ضدالتهابی و محافظت کنندگی نورونی، مکانیسم اصلی کاهش آپوپتوز سلولی توسط کورکومین باشد (۲۲). التهاب CNS از دیگر عوامل شروع مرگ الیگودندروسیت ها محسوب می شود(۳۳). در این راستا مطالعه کانگ و همکاران نشان داد که کاپریزون قادر است از طریق تحریک سلول های لنفوسیتی CD3 مثبت و افزایش تولید اینترلوکین ۱۷، فرایند التهاب و مرگ الیگودندروسیت ها را القاء کند(۳۴)، بنابراین در مطالعه حاضر کاهش تعداد سلول های الیگودندروسیتی در گروه‌های کاپریزون و شم را می توان به اثرات پیش برندگی التهاب کاپریزون هم نسبت داد. همان‌طوری که در نمودار ۱ مشاهده می شود درصد سلول های الیگودندروسیت در گروهی که کورکومین مصرف کرده اند بالاتر است در توجیه آن می توان گفت، کورکومین از طریق کاهش فعالیت آنزیم های سیکلوسیژناز ۲، لیپوکسیژناز، کاهش تولید TNF-α، کاهش تولید اینترلوکین های ۱،۲، ۶، ۸ و ۱۲ قادر است التهاب را مهار کند و از مرگ الیگودندروسیت ها جلوگیری کند (۳۶و ۳۵). در این راستا نتایج مطالعه لین و همکاران در سال ۲۰۱۰ بر روی مدل بیماری آنسفالومیلیت نیز نشان داد که کورکومین با کاهش قابل توجه سطوح سرمی اینترلوکین



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]

های ۱۷، ۶ و ۲۱ قادر است شدت بیماری و نفوذ سلول های التهابی به بافت عصبی را به‌طور قابل توجهی کاهش دهد(۳۷).

نتایج بررسی‌های هیستولوژی با استفاده از رنگ‌آمیزی لوکسال فست بلو (شکل ۳، نمودار ۲) نشان داد که مصرف کورکومین قادر است از تخریب میلین جلوگیری کند و بهبود عملکردهای حسی حرکتی را به دنبال داشته باشد. همان‌طوری که در نمودار ۳ مشاهده می شود قدرت عضلانی در رت های گروه‌های کاپریزون و شم از هفته سوم به بعد کاهش قابل توجهی داشته است. این کاهش احتمالاً به دلیل مرگ الیگودندروسیت ها و تخریب بافت میلین است. در طول مطالعه، قدرت عضلانی موش‌های گروه کورکومین تغییر زیادی نداشته است که می توان آن‌ها به اثرات نوروپروتکتیوی کورکومین نسبت داد.

به لحاظ توانایی اثر بر میتوکندری ها و آنزیم ها توانایی القا سمیت عصبی را دارد و از این طریق باعث مرگ سلول های الیگودندروسیتی و کاهش جمعیت سلولی آن‌ها شده است.

## نتیجه‌گیری

با توجه به اثبات اثرات مفید کورکومین بر افزایش بقاء سلول های الیگودندروسیتی، پیشگیری از تخریب میلین و بهبود عملکرد حسی حرکتی و با تکیه بر اثرات ضدالتهابی، ضد آپوپتوزی و توانایی عبور از سد خونی مغزی کورکومین، استفاده از این ترکیب در رژیم غذایی بیماران مبتلا به اماس و یا افراد مستعد ابتلا به این بیماری توصیه می‌شود.

## تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل پایان نامه دانشجویی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اصفهان با کد اخلاق IR.UI.REC.1397.140 می باشد است که نویسندگان بدین‌وسیله از مسئولین محترم دانشگاه تشکر می‌نمایند.

## References

1. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. Neuron 2018; 97: 742-68.
2. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Cell J 2017; 19: 1-10.
3. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2: CD006036.
4. Holloman JP, Ho CC, Hukki A, Huntley JL, Gallicano GI. The development of hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation as an effective treatment for multiple sclerosis. Am J Stem Cells 2013; 2: 95-107.
5. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. Brain Dev 2003; 25: 229-32.
6. Boiko A, Vorobeychicle G, Paty D, Devonshire V, Sondovnick D. University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: a long longitudinal study. Neurology 2002; 59: 1006-10.
7. Hatch MN, Schaumburg CS, Lane TE, Keirstead HS. Endogenous remyelination is induced by transplant rejection in a viral model of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2009; 212: 74-81.
8. Razavi SR, Ghasemi N, Mardani M, Salehi H. Co-transplantation of human neurotrophic factor secreting cells and adipose-derived stem cells in rat model of multiple sclerosis. Cell J 2018; 20: 46-52.
9. Razavi S, Ghasemi N, Mardani M, Salehi H. Remyelination improvement after neurotrophic factors secreting cells transplantation in rat spinal cord injury. Iran J Basic Med Sci 2017; 20: 392–8.



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]

10. Ghasemi N, Razavi S, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H, Esfahani SH. Transplantation of human adipose-derived stem cells enhances remyelination in lysolecithin-induced focal demyelination of rat spinal cord. Mol Biotechnol 2014; 56: 470-8.
11. Bojnordi MN, Ghasemi HH, Akbari E. Remyelination after lysophosphatidyl choline-induced demyelination is stimulated by bone marrow stromal cell-derived oligoprogenitor cell transplantation. Cells Tissues Organs 2014; 200: 300-6.
12. Bojnordi MN, Movahedin M, Tiraihi T, Javan M, Hamidabadi HG. Oligoprogenitor cells derived from spermatogonia stem cells improve remyelination in demyelination model. Mol Biotechnol 2014; 56: 387-93.
13.Xie L, Li XK, Takahara S. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. Int Immunopharmacol 2011; 11: 323-30.
14. Adriana Monroy1, Gordon J. Lithgow2, and Silvestre Alavez2. Curcumin and neurodegenerative diseases. Biofactors 2013; 39: 122–32.
15. Monroy A, Lithgow GJ, Alavez S. Curcumin and neurodegenerative diseases. Biofactors 2013; 39: 122-32.
16. Wang Y, Yin H, Wang L, Shuboy A, Lou J, Han B, Zhang X, Li J. Curcumin as a potential treatment for Alzheimer's disease: a study of the effects of curcumin on hippocampal expression of glial fibrillary acidic protein. Am J Chin Med 2013; 41: 59-70.
17. Ji HF, Shen L. The multiple pharmaceutical potential of curcumin in Parkinson's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets 2014; 13: 369-73.
18. Ezz HS, Khadrawy YA, Noor NA. The neuroprotective effect of curcumin and Nigella sativa oil against oxidative stress in the pilocarpine model of epilepsy: a comparison with valproate. Neurochem Res 2011; 36: 2195-204.
19. Gao X, Kuo J, Jiang H, Deeb D, Liu Y, Divine G, Chapman RA, Dulchavsky SA, Gautam SC. Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro. Biochem Pharmacol 2004; 68: 51-61.
20. Mohajeri M, Sadeghizadeh M, Najafi F, Javan M. Polymerized nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of multiple sclerosis through down regulation of inflammatory and oxidative processes and enhancing neuroprotection and myelin repair. Neuropharmacology 2015; 99: 156-67.
21. He LF, Chen HJ, Qian LH, Chen GY, Buzby JS. Curcumin protects pre-oligodendrocytes from activated microglia in vitro and in vivo. Brain Res 2010; 1339: 60-9.
Karlstetter M, Lippe E, Walczak Y, Moehle C, Aslanidis A, Mirza M, Langmann T. Curcumin is a potent modulator of microglial gene expression and migration. J Neuroinflamm 2011; 8: 125.
22. Yu HJ, Ma L, Jiang J, Sun SQ. Protective effect of curcumin on neural myelin sheaths by attenuating interactions between the endoplasmic reticulum and mitochondria after compressed spinal cord. J Spine 2016; 5: 2.
23. Feng J, Tao T, Yan W, Chen CS, Qin X. Curcumin inhibits mitochondrial injury and apoptosis from the early stage in EAE mice. Oxid Med Cell Longev 2014; 2014: 728751.
24. Stamenkovic V, Milenkovic I, Galjak N, Todorovic V, Andjus P. Enriched environment alters the behavioral profile of tenascin-C deficient mice. Behav Brain Res 2017; 331: 241-53.
25. Omotoso GO, Gbadamosi IT, Afolabi TT, Abdulwahab AB, Akinlolu AA. Ameliorative effects of Moringa on cuprizone-induced memory decline in rat model of multiple sclerosis. Anat Cell Biol 2018; 51: 119-27.



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]

26. Matsushima GK, Morell P. The neurotoxicant, cuprizone, as a model to study demyelination and remyelination in the central nervous system. Brain Patholo 2001; 11: 107-16.
27. Karunagaran D, Rashmi R, Kumar TR. Induction of apoptosis by curcumin and its implications for cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets 2005; 5:117-29.
28. Zhu Y, Bu S. Curcumin Induces Autophagy, Apoptosis, and Cell Cycle Arrest in Human Pancreatic Cancer Cells. Evid Based Complement Alternat Med 2017; 2017: 5787218.
29. Liu F, Gao S, Yang Y, Zhao X, Fan Y, Ma W, et al. Antitumor activity of curcumin by modulation of apoptosis and autophagy in human lung cancer A549 cells through inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway. Oncol Rep 2018; 39: 1523-31.
30. Leung MH, Harada T, Kee TW. Delivery of curcumin and medicinal effects of the copper (II)-curcumin complexes. Curr Pharm Des 2013; 19: 2070-83.
31. Hillis JM, Davies J, Mundim MV, Al-Dalahmah O, Szele FG. Cuprizone demyelination induces a unique inflammatory response in the subventricular zone. J Neuroinflammation 2016; 13: 190.
32. Cudrici C, Niculescu T, Niculescu F, Shin ML, Rus H. Oligodendrocyte cell death in pathogenesis of multiple sclerosis: Protection of oligodendrocytes from apoptosis by complement. J Rehabil Res Dev 2006; 43: 123-32.
33. Kang Z, Liu L, Spangler R, Spear C, Wang C, Gulen MF, et al. IL-17-induced Act1-mediated signaling is critical for cuprizone-induced demyelination. J Neurosci 2012; 32: 8284-92.
34. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic. Biochem Pharmacol 2008; 75: 787-809.
35. Abe Y, Hashimoto SH, HORIE T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. Pharmacol Res 1999; 39: 41-7.
36. Xie L, Li XK, Takahara S. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. Int Immunopharmacol 2011; 11: 323-30.

[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-28 ]

[ DOI: 10.52547/sjku.23.5.55 ]