

## Study of the Effect Cinacurcumin on Memory Disorders in Diabetic Male Rats

Seyed Reza Pourrabie\*

Assistant Professor, Department of Biology, Marand Branch,  
Islamic Azad University, Marand, Iran

(Received: May 09, 2021 - Accepted: Jun. 18, 2022)

## بررسی اثر داروی سینا کورکومین بروی اختلالات حافظه موش‌های صحرائی نر دیابتی شده

سید رضا پورربی\*

استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد مرند، دانشگاه آزاد اسلامی، مرند، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۱۹ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۲۸)

### Abstract

Diabetes disrupts processes related to learning, memory, and cognition. Considering the potential anti-diabetic effect of the medicinal plant turmeric (curcumin) and its enhancing effect on memory and learning, in this research, the effect of inter peritoneal administration of the curcumin on learning and memory in diabetic rats was investigated. In this study, the male rats were divided into five groups: control, control treated with curcumin 50 mg / kg, diabetic and diabetic treated with curcumin 10 and 50 mg/kg. Curcumin was administered for five weeks after seven days of streptozotocin 60mg/kg interparietal injection and the passive avoidance task was assessed through the operation. Streptozotocin injection significantly increased blood glucose and markedly decreased both STL1 (the short memory) and STL2 (the long memory) in the avoidance learning test. Chronic administration of curcumin as an active ingredient in turmeric significantly increased short-term and long-term memory in the diabetic groups. Therefore, chronic use of cinacurcumin reduced memory and learning impairment and enhanced the capability of memory and recall in diabetic rats.

**Keywords:** Curcumin, Learning, Memory, Melitus diabetic, Streptozotocin.

### چکیده

دیابت موجب بروز اختلال در روندهای مرتبط با یادگیری، حافظه و شناخت میگردد. با توجه به وجود منابع متعدد مبنی بر اثرات بهبوددهنده بیماری دیابت به‌وسیله ماده مؤثره زردچوبه و اثر تقویت‌کننده آن بر حافظه و یادگیری، در این مطالعه اثر تجویز داخل صفاقی و مزمن ماده مؤثر زردچوبه کورکومین بر یادگیری و حافظه در موش‌های صحرائی دیابتی بررسی شد. در این تحقیق، موش‌های صحرائی نر به پنج گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با کورکومین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، دیابتی و دیابتی تحت درمان با کورکومین ۱۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تقسیم گردید. هفت روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل صفاقی، کورکومین به‌مدت پنج هفته تجویز شد. جهت بررسی یادگیری و حافظه، از آزمون اجتنابی غیرفعال استفاده شد. تزریق داروی استرپتوزوتوسین باعث افزایش معنی‌دار میزان قند خون و کاهش مشخص حافظه کوتاه مدت (STL1) و حافظه بلندمدت (STL2) در آزمون یادگیری احترازی غیرفعال شد. تجویز مداوم داروی کورکومین به‌عنوان ماده مؤثره زردچوبه در گروه دریافت‌کننده داروی استرپتوزوتوسین دیابتی‌شده به‌صورت معنی‌دار حافظه کوتاه مدت و حافظه بلند مدت را افزایش داد. مصرف مزمن داروی سیناکورکومین باعث کاهش اختلالات حافظه و یادگیری و افزایش توانایی نگهداری اطلاعات درحافظه و یادآوری آنها در موش‌های دیابتی شده گردید.

**واژه‌های کلیدی:** استرپتوزوتوسین، حافظه، دیابت قندی، کورکومین، یادگیری.

## مقدمه

دیابت شیرین، یک بیماری اندوکراین شایع محسوب می‌شود که ناشی از کاهش ترشح انسولین و افزایش قندهای پلی‌ساکاریدی و دی‌ساکاریدی در خون می‌باشد (Tripathi, 2006). بروز حالت دیابت یکی از ریسک فاکتورهای مهم در ایجاد حالت دمانس پیری است که خود از نشانه‌های بیماری آلزایمر محسوب می‌شود (Jackson-Guilford, 2000). با وجود این که تحقیقات زیادی در خصوص ارتباط میان دیابت قندی و نوروپاتی محیطی انجام شده است، در مورد آثار دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی به‌ویژه مغز از نظر ساختمانی و عملکردی (تغییرهای رفتاری، شامل یادگیری و حافظه) مطالعات کمتری شده است (Biessels, 2000)، در این خصوص، حالت دیابت قندی به‌ویژه نوع ۱، بروز اختلال در یادگیری، حافظه و شناخت در مدل‌های تجربی بیماری را سبب می‌شود (Geijselaers, 2017)، همچنین ارتباطی تنگاتنگ میان بروز دیابت قندی و ظهور نقائص در یادگیری و حافظه در موجودات آزمایشگاهی وجود دارد که ساختارهای مسئول بروز این اختلال‌ها به خوبی مشخص نشده‌اند، هرچند برای دو فرضیه میکروواسکولار و استرس اکسیداتیو ناشی از تشدید تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن شواهد زیادی موجود است (Parihar, 2004)، دیابت باعث آسیب به اعصاب از طریق مکانیسم‌هایی می‌شود که شامل آسیب مستقیم به‌وسیله هایپرگلیسمی و کاهش خونرسانی به اعصاب به‌وسیله تخریب مویرگ‌های خونی است. این آسیب می‌تواند به کاهش قدرت حسی، اختلال در فیزیولوژی مغز، دمانس و اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود. از طرف دیگر افزایش قند خون عامل اساسی افزایش رادیکال‌های آزاد در بدن می‌باشد رادیکال‌های آزاد نقش مهمی هم در سلامتی و هم در بیماری دارند. یک مولکول زمانی می‌تواند به رادیکال آزاد تبدیل شود که یک الکترون از دست بدهد یا جذب نماید و زمانی که این الکترون را آزاد می‌نماید

خیلی فعال شده و ظرفیت تخریب سلولی را در بافت‌های مختلف افزایش می‌دهند (Stratton, 2000).

همچنین در حالت دیابت از نظر ساختمانی، کاهش بارز تراکم ورونی در ناحیه شکنج دنداندار را موجب می‌شود که این ناحیه، خود نقشی مهم در حافظه فضایی و یادگیری را دارد (Jackson-Guilford, 2000)، همچنین در حالت دیابت، بیان آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز (NOS) نورونی در ناحیه هیپوکامپ کاهش پیدا می‌کند که نقشی مهم در شکل‌پذیری سیناپسی و روندهای یادگیری و حافظه دارد. که بیانگر اثر بخشی در مساله اختلال در یادگیری و تقویت درازمدت حافظه در حیوانات دیابتی را بیان می‌کند (Reagan, 2002; Baydas, 2003).

با توجه به افزایش دانش بشری دربارهٔ هتروژنیته بودن این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر با عوارض جانبی کمتر در پیشگیری از اختلالات حافظه و یادگیری به شدت احساس می‌شود. مواد طبیعی مشتق از گیاهان دارویی اگرچه در طی دو دهه اخیر در درمان اختلالات حافظه و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، ولی در اثربخشی قطعی بسیاری از آنها، تاکنون شواهد و تحقیقاتی معتبری وجود ندارد (Scartezini, 2000). در این خصوص، کورکومین مهمترین ماده مؤثر گیاه زردچوبه با نام علمی *Curcuma longa* است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجه دارد (Ataie, 2010; Hosseini-Zare, 2020; Dairam, 2008). کاهش رادیکال‌های آزاد را سبب می‌شود (Shukla, 2008). همچنین این ماده اثر ضدالتهابی (Wang, 2011) و کاهش‌دهندگی چربی و قند خون را دارد (Patumraj, 2006). کورکومین با اثرات ضدالتهابی خود باعث کاهش اثرات بالینی بیماری‌های مغزی می‌شود (Del Prado-Audelo, 2019). بنابراین این ماده موجب بهبود حافظه و یادگیری در مدل‌های تجربی آلزایمری شده با تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین می‌شود (Ataie, 2010). به همین منظور در این مطالعه، اثر

اطمینان از دیابتی بودن حیوانات، قند خون آنها اندازه‌گیری گردید، فقط حیوانات دیابتی با میزان قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به مراحل بعدی راه یافتند، البته در روزهای بعد، علائم بارز پرخوری، پرنوشی، دیورز و کاهش وزن نیز در موش‌ها به تدریج دیده شد. درضمن، کاهش وزن در پایان کار در تمامی موش‌ها مشاهده گردید. وزن حیوانات قبل از شروع آزمایشات و همچنین در طی هفته‌های سوم و ششم حین آزمایش‌ها تعیین گردید، همچنین اندازه‌گیری میزان گلوکز سرمی توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (شرکت زیست‌شیمی، تهران) با استفاده از اسپکتروفوتومتر انجام شد.

#### آزمون احترازی اجتنابی غیرفعال

برای بررسی رفتار احترازی غیرفعال از دستگاه شاتل باکس به ابعاد ۲۰×۸۰×۲۰ سانتی‌متر که دارای محفظه روشن و تاریک بود استفاده شد. میله‌های فلزی موجود در کف محفظه تاریک برای شوک دادن به پای حیوان به کار رفتند. برای اعمال تحریک به محفظه تاریک از دستگاه استیمولاتور خاص (بهبودپرداز، تهران) استفاده شد. بدین منظور، تحریکی به شدت ۱ میلی‌آمپر و ۵۰ هرتز به مدت ۳ ثانیه اعمال شد. در این تحقیق، روش بررسی رفتار احترازی غیرفعال طبق مراحل زیر به دقت انجام گرفت.

الف- سازش (Adaptation): در این مرحله، هر حیوان برای دو روز متوالی پیش از شروع آزمایش حداقل به مدت ۵ دقیقه، داخل دستگاه قرارداد شد.

ب- اکتساب (Acquisition): در این مرحله (روز سوم) حیوان را در محفظه روشن به مدت ۲ دقیقه قرارداد، در این مدت درب گیوتینی حایل محفظه روشن و تاریک به طور کامل بسته بود. در انتهای دوره، لامپ محفظه روشن و درب گیوتینی باز شده و کرنومتر به کار افتاده و طول مدت زمانی که حیوان از محفظه روشن به محفظه تاریک برود محاسبه می‌شد که تحت عنوان زمان «تأخیر اولیه یا Initial IL»

تجویز درازمدت این ماده بر میزان یادگیری و حافظه فضایی در موش‌های سفید بزرگ دیابتی شده با استفاده از آزمون اجتنابی غیرفعال مورد بررسی قرار گرفت.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش سفید بزرگ نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۱۰ تا ۲۸۰ گرم استفاده شد. تمام حیوانات در دمای ۲۱ تا ۲۳ درجه سانتیگراد در گروه‌های هشت تایی در قفسها قرارداد شدند. حیوانات آزادانه به آب و غذای مخصوص موش به مدت شش هفته دسترسی داشتند.

جهت دیابتی کردن موش‌های صحرایی در ابتدا با اندازه‌گیری قند خون همه موش‌ها، حیواناتی که قند خون زیر ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشتند، به عنوان موش‌های غیردیابتی انتخاب شدند. با تزریق استرپتوزوتوسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، موش‌های سالم طی دو هفته کاملاً دیابتی شدند. برای تایید این مسئله دوباره قند خون موش‌ها اندازه‌گیری، و قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر شاخص دیابتی بودن موش‌ها در نظر گرفته شد. موش‌ها به طور تصادفی به پنج گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با کورکومین ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن، دیابتی و دو گروه دیابتی تحت تیمار با کورکومین (۱۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند.

داروی کورکومین، که ساخت شرکت سیگما بوده، ابتدا در اتانول حل و با آب مقطر رقیق، هفت روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین به مدت پنج هفته به صورت داخل صفاقی و روزانه تزریق گردید (Sharma & Kulkarni, 2006). برای دیابتی کردن موش‌ها، از داروی استرپتوزوتوسین (سیگما، آمریکا) به صورت تکدوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حل شده در محلول نرمال سالین سرد استفاده شد. یک هفته پس از تزریق، برای

بین گروهی نتایج توسط نرم‌افزار سیگما استات و با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و تست تکمیلی توکی استفاده شد. به‌علاوه، از آزمون غیرپارامتریک کروسکال والیس برای آنالیز داده تست‌های رفتاری استفاده گردید. در تمام بررسی‌ها ( $P < 0/01$ )، سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

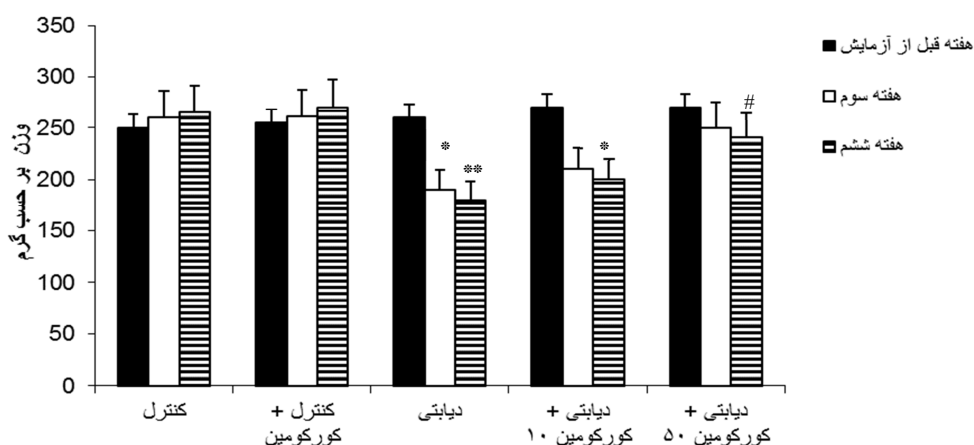
از نظر وزن، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار میان گروه‌ها در هفته قبل (سطح پایه) مشاهده نشد. گروه کنترل تحت تیمار با دوز پایین کورکومین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مشابه گروه کنترل، افزایش طبیعی در وزن را در پایان هفته ششم نشان داد. در گروه دیابتی در هفته ششم، کاهش معنی‌دار در مقایسه با هفته قبل از بررسی ( $P < 0/01$ ) مشاهده شد. همین وضعیت درباره گروه دیابتی دریافت‌کننده کورکومین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن با حد کمتر وجود داشت ( $P < 0/05$ ). از طرف دیگر، کاهش وزن در گروه دیابتی تحت تیمار با دوز بالای کورکومین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه دیابتی در هفته ششم از حد معنی‌دار کمتر بود ( $P < 0/05$ ; شکل ۱).

(latency) نامیده شد (ملاک برای ورود حیوان به محفظه تاریک، عبور اندام‌های حرکتی پشتی حیوان از درب گیوتینی بود). سپس درب را پایین آورده و شوک (۱ میلی‌آمپر، ۵۰ هرتز و ۳ ثانیه) به حیوان داده می‌شود. در پایان کار پس از ۱ دقیقه حیوان به قفس منتقل می‌شود. درخصوص این مرحله، موش‌های با تأخیر اولیه بیشتر از ۶۰ ثانیه از آزمایش‌ها حذف شدند. ج- نگهداری و به یادآوری اطلاعات (Retention and Recall): این مرحله ۲۴ ساعت پس از مرحله دوم در روز چهارم انجام پذیرفت و مراحل کار شبیه مرحله قبل بوده با این تفاوت که وقتی حیوان به محفظه تاریک وارد می‌شود هیچ‌گونه شوکی را دریافت نمی‌کند، در این مرحله، تأخیر در حین عبور یا (Step-through) STL (latency) اندازه‌گیری شد. منظور از STL مدت زمانی است که حیوان در محفظه روشن باقی می‌ماند قبل از آنکه به محفظه تاریک وارد شود. زمان قطع آزمایش ۴۸۰ ثانیه در نظر گرفته شد.

### آنالیز آماری

تمام نتایج به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند. درباره وزن و میزان گلوکز سرم حیوانات مقایسه

تغییرات وزن بر حسب گرم



شکل ۱. تغییرات وزن در هفته قبل از شروع آزمایش‌ها و هفته‌های سوم و ششم پس از تزریق در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با کورکومین  $P < 0/05$ \*,  $P < 0/01$ \*\* (در مقایسه با هفته قبل کار در همان گروه)،  $P < 0/05$ # (در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته)

عبور که شاخصی از توانایی حیوان برای نگهداری اطلاعات در انبارهای حافظه و به یادآوردن آنهاست، کاهش معنی‌دار را در موش‌های دیابتی ( $P < 0.01$ ) و دیابتی تحت تیمار با دوز پایین کورکومین ( $P < 0.05$ ) نشان داد و این پارامتر در گروه دیابتی تحت تیمار با دوز بالای کورکومین در حد معنی‌دار بیشتر از گروه دیابتی بود ( $P < 0.05$ ). تیمار موش‌های گروه کنترل با کورکومین، تغییر معنی‌دار تأخیر در حین عبور را در مقایسه با گروه کنترل به دنبال نداشت (شکل ۳).

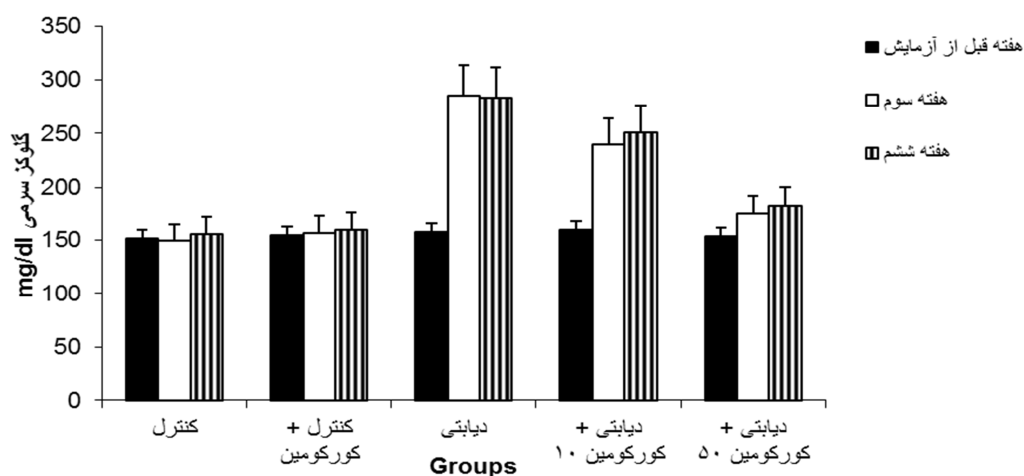
### بحث

براساس نتایج این مطالعه، کاهش معنی‌دار تأخیر در حین عبور مربوط به حافظه کوتاه مدت و حافظه بلند مدت در موش‌های دیابتی و دیابتی تحت تیمار با دوز پایین کورکومین مشاهده گردید، این پارامتر به‌طور معنی‌دار در گروه دیابتی تحت تیمار با دوز بالای دارو بیشتر از گروه دیابتی بود. درصد تناوب در حیوانات دیابتی به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه کنترل مشاهده گردید و این پارامتر در گروه‌های دیابتی تحت تیمار با دوز بالای دارو، بیشتر از گروه دیابتی بود.

میزان گلوکز سرم، در هفته قبل از شروع آزمایش‌ها، تفاوت معنی‌دار میان گروه‌ها دیده شد، در هفته ششم، میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی و گروه‌های دیابتی تحت تیمار با کورکومین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در حد معنی‌دار ( $P < 0.005$  تا  $P < 0.005$ ) بیشتر از گروه کنترل بود هر چند که با افزایش دوز کورکومین میزان گلوکز سرم کاهش یافت و در گروه دیابتی تحت درمان با دوز بالای کورکومین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، میزان گلوکز سرم در هفته ششم به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود ( $P < 0.01$ ) به علاوه گروه کنترل تحت تیمار با کورکومین، تفاوت معنی‌دار را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد (شکل ۲).

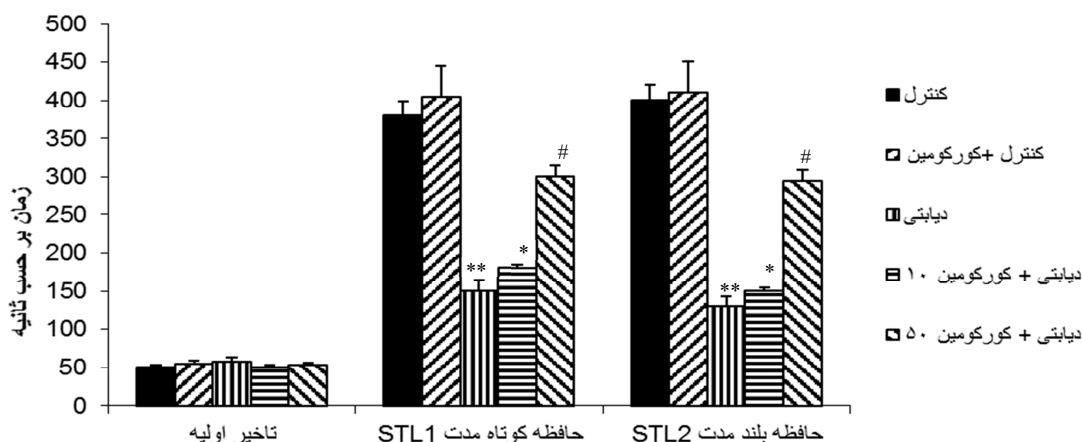
موش‌های دیابتی و دیابتی‌های تحت تیمار با دوز پایین و دوز بالای کورکومین، افزایش مختصر و غیرمعنی‌دار در تأخیر اولیه در مقایسه با گروه کنترل به‌دست آمد همچنین، از نظر تأخیر اولیه، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار میان گروه‌های دیابتی و دیابتی‌های تحت تیمار مشاهده نشد، که خود به مفهوم عدم تغییر توانایی موش‌ها در کسب اطلاعات جدید در موش‌های دیابتی تحت تیمار است. تأخیر در حین

تغییرات سطح گلوکز سرمی



شکل ۲. تغییرات سطح گلوکز سرمی در هفته قبل از شروع آزمایش‌ها و هفته‌های سوم و ششم پس از تزریق در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با کورکومین  $P < 0.05^*$ ،  $P < 0.01^{**}$  و  $P < 0.005^{***}$  (در مقایسه با هفته قبل)  $P < 0.05^{\#}$  و  $P < 0.01^{##}$  (در مقایسه با گروه دیابتی)

## آزمون احترازی غیر فعال



شکل ۳. میزان تأخیر اولیه و حافظه کوتاه و بلند مدت در آزمون اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با کورتکومین پس از گذشت شش هفته \* $P < 0.05$  و \*\* $P < 0.01$  (در مقایسه با گروه کنترل) # $P < 0.05$  (در مقایسه با گروه دیابتی)

تنها این سری از تغییرات در تثبیت اطلاعات مؤثر هستند بلکه، براساس شواهد تحقیقاتی جدید به میزان کمتری نیز در فراگیری مهارت‌های جدید و پیچیده نیز دخالت دارند (Artola, 2005; Sima, 2005).

در پژوهش حاضر، تزریق درازمدت کورتکومین در دوز بالا (به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) موجب بهبود یادگیری و حافظه در آزمون اجتنابی غیرفعال شد. نتیجه تحقیقات نشان می‌دهد، در موش‌های دیابتی فعالیت میکروگلیاها در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ افزایش پیدا می‌کند (Bassani, 2017; Shukla, 2008)، که این روند می‌تواند در حضور تجویز کورتکومین کاهش پیدا کند (Sharma, 2010) و اختلالات یادگیری و حافظه را بهبود می‌بخشد برای این منظور در این بررسی از آزمون اجتنابی غیرفعال برای ارزیابی میزان یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی نر بالغ استفاده شد.

## نتیجه‌گیری

تزریق درازمدت کورتکومین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب تقویت توانایی نگهداری اطلاعات در حافظه کوتاه و بلند مدت و به یادآوردی آنها در حیوانات دیابتی تحت آزمایش گردید.

براساس یافته‌های قبلی، بروز دیابت قندی در موجودات آزمایشگاهی (نظیر موش صحرایی) و جامعه انسانی همراه با اختلال‌های شناختی و حافظه و یادگیری، آتروفی مغز و افزایش احتمال ابتلا به دمانس می‌باشد (Shalimova, 2019).

هرچند که ساختار بروز این سری از اختلالات در جامعه دیابتی بخوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است ولی دو ناحیه قشرمغز و هیپوکامپ که از نواحی اصلی مرتبط با حافظه و یادگیری محسوب می‌شوند به میزان زیاد به دنبال دیابتی شدن تحت تأثیر قرار می‌گیرد (Lupien, 2003; Biessels, 2005). و سطح فاکتورهای رشد شبه انسولین (IGF) و فاکتور نوروتروفیک (NT) مشتق از مغز در برخی از نواحی مغز کاهش می‌یابد (Nitta, 2002; Mayer, 1990). همچنین محققین به تازگی، کاهش توانایی حیوانات دیابتی را در خصوص تثبیت و به یادآوردن اطلاعات انبار شده، پس از یک ماه، گزارش کرده‌اند که نتایج بدست آمده در این تحقیق نیز موید همین مطلب می‌باشد. براساس شواهد موجود، کاهش در حافظه و یادگیری مربوط به شکل پذیری سیناپسی در ناحیه هیپوکامپ بوده که باعث ایجاد اختلال در روند حافظه کوتاه و درازمدت می‌شود لازم به توضیح است نه

## REFERENCES

- Artola, A.; Kamal, A.; Ramakers, G.M.; Biessels, G.J.; Gispen, W.H.; (2005). Diabetes mellitus concomitantly facilitates the induction of long-term depression and inhibits that of Long-term potentiation in hippocampus. *Eur J Neurosci*; 22-178: 169.
- Ataie, A.; Sabetkasaei, M.; Haghparast, A.; Moghaddam, A.H.; Ataee, R.; Moghaddam, S.N.; (2010). Curcumin exerts neuroprotective effects against homocysteine intracerebroventricular injection-induced cognitive impairment and oxidative stress in rat brain. *J Med Food*; 13: 821-6.
- Bassani, T.B.; Turnes, J.M.; Moura, E.L.R.; Bonato, J.M.; Cópola-Segovia, V.; Zanata, S.M.; Oliveira, R.; Vital, M. (2017). Effects of curcumin on short-term spatial and recognition memory, adult neurogenesis and neuroinflammation in a streptozotocin-induced rat model of dementia of Alzheimer's type. *Behav. Brain Res.*; 335: 41-54.
- Baydas, G.; Nedzvetskii, V.S.; Nerush, P.A.; Kirichenko, S.V.; Yoldas, T. (2003). Altered expression of NCAM in hippocampus and cortex may underlie memory and learning deficits in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Life Sci.*; 73: 1907-1916.
- Biessels, G.J.; Smale, S.; Duis, S.E.; Kamal, A.; Gispen, W.H. (2000). The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *J Neurol Sci.*; 182: 99-106.
- Biessels, G.J.; ter Laak, M.P.; Kamal, A.; Gispen, W.H. (2005). Effects of the Ca<sup>2+</sup> antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of Streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res.*; 93-1035: 86.
- Dairam, A.; Fogel, R.; Daya, S.; Limson, J.L. (2008). Antioxidant and iron-binding properties of curcumin, capsaicin, and S-allylcysteine reduce oxidative stress in rat brain homogenate. *J Agric Food Chem.*; 56(9): 3350-6.
- Del Prado-Audelo, M.L.; Caballero-Florán, I.H.; Meza-Toledo, J.A.; Mendoza-Muñoz, N.; González-Torres, M.; Florán B.; *et al.* (2019). Formulations of curcumin nanoparticles for brain diseases. *Biomolecules*; 9(2): 56.
- Geijselaers, S.; Sep, S.; Claessens, D.; Schram, M.T.; Van, M.B.; Henry, R.; *et al.* (2017). The role of hyperglycemia, insulin resistance, and blood pressure in diabetes-associated differences in cognitive performance—the Maastricht Study. *Diabetes Care*; 40(11):170330.
- Hosseini-Zare, M.S.; Sarhadi, M.; Zarei, M.; Thilagavathi, R.; Selvam, C. (2020). Synergistic effects of curcumin and its analogs with other bioactive compounds: a comprehensive review. *Eur J Med Chem.*; 210:113072.
- Jackson-Guilford, J.; Leander, J.D.; Nisenbaum, L.K. (2000). The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Neurosci Lett.*; 293: 91-94.
- Lupien, S.B.; Bluhm, E.J.; Ishii, D.N. (2003). Systemic insulin-like growth factor-I administration prevents cognitive impairment in diabetic rats, and brain IGF regulates learning/memory in normal adult rats. *J Neurosci Res.*; 74: 512-523.
- Mayer, G.; Nitsch, R.; Hoyer, S. (1990). Effects of changes in peripheral and cerebral glucose metabolism on locomotor activity, learning and memory in adult male rats. *Brain Res.*; 100-532:95.
- Nitta, A.; Murai, R.; Suzuki, N.; Ito, H.; Nomoto, H.; Katoh, G.; Furukawa, Y.; *et al.* (2002). Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF. *Neurotoxicol Teratol.*; 701-24:695.

- Parihar, M.S.; Chaudhary, M.; Shetty, R.; Hemnani, T. (2004). Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of *Withania somnifera* and *Aloe vera*. *J Clin Neurosci.*; 11: 397-402
- Patumraj, S.; Wongeakin, N.; Sridulyakul, P.; Jariyapongskul, A.; Futrakul, N.; Bunnag, S. (2006). Combined effects of curcumin and vitamin C to protect endothelial dysfunction in the Iris tissue of STZ-induced diabetic rats. *Clin Hemorheol Microcirc.*; 35(4):481-9.
- Reagan, L.P.; McEwen, B.S. (2002). Diabetes, but not stress, reduces neuronal nitric oxide synthase expression in rat hippocampus: implications for hippocampal synaptic plasticity. *Neuroreport*; 13: 1801-1804.
- Scartezzini, P.; Speroni, E. (2000). Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *J Ethnopharmacol*; 71:23-43.
- Shalimova, A.; Graff, B.G.; Aseck, D.; Wolf, J.; Sabisz, A.; Szurowska, E.; Jodzio, K.; Narkiewicz, K. (2019). Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 104: 2239-2249.
- Sharma, S.; Kulkarni, S.K.; Agrewala, J.N.; Chopra, K. (2006). Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.*; 536(3): 256-61.
- Sharma, S.; Ying, Z.; Gomez-Pinilla, F. (2010). A pyrazole curcumin derivative restores membrane homeostasis disrupted after brain trauma. *Exp Neurol.*; 226 (1): 9-191.
- Shukla, P.K.; Khanna, V.K.; Ali, M.M.; Khan, M.Y.; Srimal, R.C. (2008). Anti-ischemic effect of curcumin in rat brain. *Neurochem Res.*; 33: 1036-43.
- Sima, A.A.; Li, Z.G. (2005). The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. *Diabetes.*; 1505-54: 1497.
- Stratton, I.M.; Adler, A.I.; Neil, A.W. (2000). Association of Glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes – ukpds35: Prospective observational study *BMJ*; 321:405-12.
- Tripathi, B.K.; Srivastava, A.K. (2006). Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit.*; 47-130.
- Wang, Y.; Yu, C.; Pan, Y.; Yang, X.; Huang, Y.; Feng, Z.; Li, X.; Yang, S.; Liang, G. (2011). A Novel Synthetic Mono-Carbonyl Analogue of Curcumin, A13, Exhibits Anti-Inflammatory effects In vivo by Inhibition of Inflammatory Mediators. *Inflammation.* in press.