

Original Article

The Protective Effect of Dextran-Curcumin Conjugate on Memory Disorder in Animal Model of Global Cerebral Ischemia

Homa Talebi¹, Akbar Hajizadeh Moghaddam^{1*}, Sedigheh Khanjani Jelodar²

¹Department of Biology,
Faculty of Basic Sciences,
University of Mazandaran,
Mazandaran, Iran.

²Faculty of Life Sciences &
Biotechnology, Shahid
Beheshti University, Tehran,
Iran.

*Corresponding Author:
**Akbar Hajizadeh
Moghaddam;** Department of
Biology, Faculty of Basic
Sciences, University of
Mazandaran, Mazandaran,
Iran.

Email:
a.hajizadeh@umz.ac.ir

Received: 27 May, 2018
Accepted: 11 Aug, 2018

Abstract

Background and Objectives: Ischemic stroke is a major cause of mortality all over the world. Among impairments observed in ischemic survivors, there is considerable cognitive learning and memory impairment. The purpose of this study was to determine the protective effect of dextran-curcumin conjugate on memory impairment and cerebral infarct volume in the animal model of global cerebral ischemia.

Methods: In this experimental study, 35 rats were divided into 5 groups. Pre-treatment and positive control groups were treated with curcumin and dextran-curcumin conjugate (15mg/kg orally) for 30 days. The control and ischemia groups received distilled water. For induction of global cerebral ischemia model, right and left carotid arteries were clamped for 5 min by vascular clamps and then the vascular clamps were removed after 10min, and in the following, the carotid arteries were clamped again for 5min and finally the vascular clamps were removed and blood circulation was returned to both carotid arteries. Forty-eight hours after induction of the model, memory impairment was assessed by Novel Object Recognition Test. The cerebral infarct volume was measured by 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride (TTC).

Results: In this study, discrimination index showed a significant decrease ($p < 0.05$) in the ischemic group and a significant increase ($p < 0.01$) in the curcumin and dextran-curcumin pretreatment groups. Moreover, the cerebral infarct volume significantly decreased in dextran-curcumin group compared to the ischemic group ($p < 0.05$).

Conclusion: The findings of this study revealed that dextran-curcumin conjugate can improve cognition and memory disorders induced by global cerebral ischemia.

Keywords: Brain ischemia; Dextran; Curcumin; Memory disorder.

اثر حفاظتی کونژگه دکستران - کورکومین بر اختلال حافظه در مدل حیوانی ایسکمی مغزی فراگیر

هما طالبی^۱، اکبر حاجی زاده مقدم^{۱*}، صدیقه خانجانی جلودار^۲

چکیده

زمینه و هدف: سکنه ایسکمی علت عمده مرگ و میر در جهان است. در میان اختلالات مشاهده شده در بازماندگان ایسکمی، اختلال یادگیری شناختی و حافظه به صورت قابل توجهی وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر حفاظتی کونژگه دکستران - کورکومین بر اختلال حافظه و حجم آسیب مغزی در مدل حیوانی ایسکمی فراگیر مغزی می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی در ۵ گروه تقسیم بندی شدند. گروه های پیش تیمار و کنترل مثبت به مدت ۳۰ روز با کورکومین و کونژگه دکستران - کورکومین (۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم - خوراکی) تیمار شدند. گروه های کنترل و ایسکمی آب مقطر دریافت کردند. برای القای مدل ایسکمی مغزی فراگیر، شریان های کاروتید چپ و راست به وسیله گیره های عروقی برای مدت ۵ دقیقه بسته و پس از ۱۰ دقیقه گیره ها برداشته شدند. در ادامه، شریان ها به مدت ۵ دقیقه دوباره بسته شده و در انتها گیره های عروقی را برداشته و جریان خون به هر دو شریان برگردانده شد. ۴۸ ساعت بعد از القای مدل، تست شناسایی شی جدید جهت بررسی اختلال حافظه در موش ها انجام گرفت. آسیب با ۵،۳،۲ تری فیل ترازولیوم کلراید اندازه گیری شد.

یافته ها: در این مطالعه شاخص تشخیص در گروه ایسکمی، کاهش معنی دار ($p < 0/05$) و در گروه های پیش تیمار با کورکومین و کونژگه دکستران - کورکومین، افزایش معنی داری ($p < 0/01$) را نشان داد. همچنین حجم آسیب مغزی در گروه کونژگه دکستران - کورکومین نسبت به گروه ایسکمی، کاهش معنی داری یافت ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد کونژگه دکستران - کورکومین می تواند اختلالات شناختی و حافظه القاشده با ایسکمی مغزی فراگیر را بهبود بخشد.

کلید واژه ها: ایسکمی مغزی؛ دکستران؛ کورکومین؛ اختلال حافظه.

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.

^۲دانشکده بیوتکنولوژی و علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

اکبر حاجی زاده مقدم؛

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

a.hajizadeh@umz.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۳/۶

تاریخ پذیرش: ۹۷/۵/۲۰

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Talebi H, Hajizadeh Moghaddam A, Khanjani Jelodar S. The protective effect of Dextran-curcumin conjugate on memory disorder in animal model of global cerebral ischemia. Qom Univ Med Sci J 2018;12(10):27-35. [Full Text in Persian]

مقدمه

سکته مغزی به عنوان پنجمین علت مرگ و دلیل اصلی ناتوانی جسمی و روحی در جهان است. سکته مغزی با عوارض مختلفی همچون اختلالات حرکتی و شناختی همراه می‌باشد (۱-۲). این بیماری ناشی از کاهش جریان خون به مغز بوده که به‌طور عمده به‌واسطه ترومبوز القا می‌شود. همچنین ۵ دقیقه پس از ایسکمی مغزی به دلیل محرومیت سلول‌ها از اکسیژن و گلوکز، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی رخ می‌دهد (۲-۳). ایسکمی مغزی منجر به فعال شدن میکروگلیا و آزادسازی سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین - یک بتا (IL-1 β) و فاکتور نکروز توموری (TNF- α) از میکروگلیا و نورون‌ها می‌شود.

در طول دهه گذشته، درمان‌های بالینی باعث کاهش مرگ‌ومیر در مراحل اولیه سکته مغزی شده است، اما اختلالات شناختی همچنان عواقب نامطلوبی را بر کیفیت زندگی بیماران می‌گذارد. سلول‌های ناحیه هیپوکامپ که نقش مهمی در شکل‌گیری حافظه ایفا می‌کنند، نسبت به ایسکمی مغزی بسیار آسیب‌پذیرند. سیتوکین‌های تولیدشده در ایسکمی مغزی منجر به از دست رفتن سلول‌های هرمی در بخش CA1 هیپوکامپ می‌گردد. همچنین خون‌رسانی مجدد باعث تولید گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن (ROS) و آسیب سلول‌های نورونی می‌شود. اختلال حافظه و یادگیری، ممکن است ناشی از افزایش ROS و کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی در هیپوکامپ باشد (۴-۷). کورکومین (۱ و ۷- بیس (۴- هیدروکسی -۳- میتوکسی فنیل- ۱ و ۶ هپارین- ۳ و ۵- دیون)، یکی از اجزای اصلی ریزوم *Curcuma longa* و پلی‌فنولی آنتی‌اکسیدانی است که امروزه به‌عنوان عامل امیدوارکننده برای پیشگیری از سکته مغزی پیشنهاد شده است (۷-۸). اثرات محافظتی کورکومین شامل اثرات ضد اکسیداتیو، ضد التهابی و نوروزنر است. مطالعات متعدد در مدل‌های تجربی نشان داده‌اند کورکومین در غلظت‌های بالا می‌تواند از مغز در برابر ایسکمی محافظت کند. همچنین پیشگیری از سکته مغزی و درمان بعد از وقوع آن با کورکومین به‌طور مؤثر سبب کاهش حجم آسیب مغزی و بهبود رفتارهای حرکتی می‌شود (۷-۹).

با وجود خواص درمانی کورکومین، حلالیت پایین و محدودیت دسترسی زیستی آن، مانع توسعه کاربرد بالینی کورکومین شده است (۱۰-۱۲). فراهمی زیستی پایین کورکومین به سه عامل حلالیت آبی پایین، جذب ضعیف و تبدیل متابولیک وسیع مولکول آن بستگی دارد. طبیعت لیوفیلی کورکومین نیز یکی از عوامل مهم برای جذب روده‌ای پایین آن می‌باشد؛ به‌طوری‌که مطالعات پیشین گزارش داده‌اند عمده حجم کورکومین مصرفی در کبد متابولیزه و متعاقب آن به کنگوات‌ها و متابولیت‌های دفعی تبدیل می‌گردد و در نهایت، ۷۵٪ کورکومین خوراکی در جوندگان دفع می‌شود (۱۳) (۷-۸). ترکیبات پلیمری دارای ویژگی‌های مطلوبی مانند بهبود حلالیت در آب، همچنین افزایش اثربخشی درمانی می‌باشند. امروزه، پلی‌ساکاریدهای طبیعی به‌علت مزیت برجسته آن‌ها در سیستم تحویل دارو، مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند. دکستران پلی‌ساکاریدی محلول در آب است که از پیوندهای گلیکوزیدی بین مولکول‌های گلوکز تشکیل می‌شود و به‌عنوان حامل پلیمری در تحویل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸). از ویژگی‌های قابل‌ذکر دکستران به‌عنوان سیستم حامل دارو می‌توان به تحویل بهینه و در نتیجه حداکثر اثر درمانی داروها اشاره کرد (۱۴-۱۵). مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر کورکومین و کونژگه دکستران - کورکومین بر اختلال حافظه و حجم آسیب مغزی در مدل حیوانی ایسکمی مغزی فراگیر انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم) از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله تهران خریداری شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دوره روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و دمای 24 ± 3 درجه سانتیگراد) بدون محدودیت دسترسی به آب و غذا نگهداری شدند. تمامی آزمایش‌ها براساس منشور اخلاق زیستی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب در دانشگاه مازندران (با کد R.UMZ.REC.1397.008) انجام شد. برای ساخت کونژگه دکستران - کورکومین، ۰/۵ گرم دکستران در آب مقطر حل گردید، سپس ۱ میلی‌لیتر H_2O_2 و ۱/۴ میلی‌مول اسید اسکوربیک در دمای اتاق به آن افزوده شد.

مسافت طی شده جهت لمس شی جدید و قدیم به عنوان پارامتر فعالیت حرکتی ثبت شد و نسبت جستجو به عنوان شاخص تشخیص با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۱۶).

$$\text{شاخص تشخیص} = \frac{\text{زمان لمس شی جدید}}{\text{زمان لمس شی جدید} + \text{زمان لمس شی قدیم}} \times 100$$

پس از ارزیابی اختلالات شناختی، حیوانات بیهوش شدند و بعد از انجام رپرفیوژن قلبی، بافت مغز خارج، سپس با استفاده از ماتریکس مغزی برش‌های عرضی (Coronal) به ضخامت ۲ میلی‌متر برای رنگ‌آمیزی در محلول ۲٪ تری فنیل تترازولیوم کلراید (TTC, Sigma) قرار گرفت. در این رنگ‌آمیزی، ناحیه ایسکمی شده به رنگ سفید و نواحی سالم به رنگ قرمز درمی‌آید. برش‌ها برای تثبیت شدن به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین ۱۰٪ بافرشده قرار گرفتند و با استفاده از نرم‌افزار (Image J) سطح ناحیه ضایعه دیده در قسمت‌های مختلف مغز به صورت جداگانه و برحسب میلی‌متر مربع برای هر قطعه اندازه‌گیری شد. میزان حجم آسیب براساس درصد حجم کل ناحیه آسیب دیده به حجم کل مغز محاسبه گردید (۱۷، ۱۸). داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ بیان شدند و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار سیگما پلات استفاده گردید.

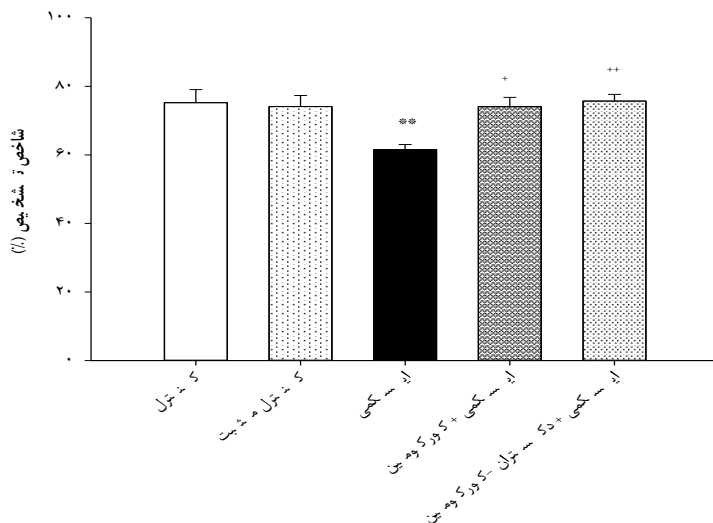
یافته‌ها

در آزمون شناسایی شی جدید، شاخص تشخیص در گروه کنترل مثبت، اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد؛ درحالی‌که این شاخص در گروه ایسکمی نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/01$). همچنین در گروه‌های پیش‌تیمار شده با کورکومین و کونژگه دکستران - کورکومین به ترتیب با $p < 0/05$ و $p < 0/01$ نسبت به گروه ایسکمی در شاخص تشخیص، افزایش معنی‌داری مشاهده گردید (نمودار شماره ۱).

پس از گذشت ۲ ساعت، کورکومین به مخلوط مذکور اضافه گردید، سپس در غشای دیالیز به مدت ۴۸ ساعت قرار گرفت. مخلوط حاوی دکستران - کورکومین در دمای ۴۰- درجه سانتیگراد منجمد شد.

حیوانات مورد مطالعه به صورت تصادفی به پنج گروه هفت تایی تقسیم شدند: گروه کنترل که تیمار نشدند؛ گروه کنترل مثبت که کورکومین را روزانه به مدت یک‌ماه به صورت خوراکی (گاوژ) دریافت کردند؛ گروه ایسکمی که مدل ایسکمی مغزی در آن‌ها القا شد و روزانه با آب مقطر به مدت یک‌ماه گاوژ شدند؛ گروه ایسکمی پیش‌تیمار شده با کورکومین که قبل از القای مدل به مدت یک‌ماه با کورکومین (دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) تیمار شدند و گروه ایسکمی پیش‌تیمار شده با کونژگه دکستران - کورکومین که قبل از القای مدل ایسکمی به مدت یک‌ماه روزانه با دکستران-کورکومین (دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کونژگه) تیمار شدند.

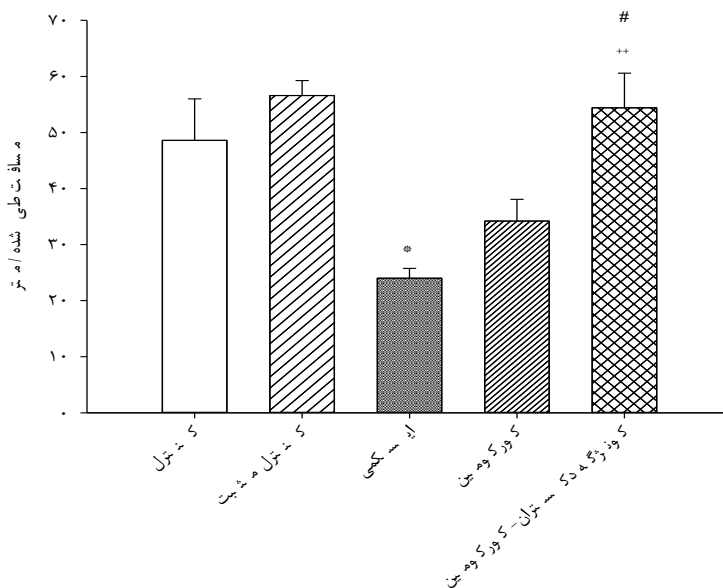
برای ایجاد مدل ایسکمی فراگیر، حیوانات با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین و زایلازین بیهوش شدند و با برش طولی به اندازه یک‌سانتی‌متر در ناحیه زیر گردن در هر طرف، به مدت ۵ دقیقه انسداد شریان‌های کاروتید انجام شد. در ادامه، گیره‌ها به مدت ۱۰ دقیقه برداشته شدند تا جریان خون برقرار شود، مجدداً به مدت ۵ دقیقه شریان‌ها بسته شدند که در نهایت، گردش خون در هر دو شریان کاروتید برقرار گردید (۲). به منظور تعیین میزان اختلال در حافظه، ۴۸ ساعت بعد از القای مدل ایسکمی، تست رفتاری شناسایی شی جدید انجام شد. به طور خلاصه، این تست شامل سه مرحله: عادت، آشنایی و تست اصلی است. حیوانات در روز اول برای عادت با محیط، ۵ دقیقه درون محفظه خالی قرار گرفتند و در روز بعد، مرحله آشنایی با قرار دادن موش‌ها به مدت ۵ دقیقه درون محفظه حاوی دو شی یکسان انجام شد. برای تست حافظه بلندمدت، ۲۴ ساعت بعد از مرحله آشنایی، حیوانات به مدت ۵ دقیقه در حضور یک شی آشنا (A) و یک شی متفاوت (B) کاوش را انجام دادند.



نمودار شماره ۱: بررسی تأثیر کورکومین و کونژگه دکستران - کورکومین بر شاخص تشخیص در آزمون شناسایی شی جدید (n=7, Mean ± SD).
 در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0.05$ و $p < 0.01$ در مقایسه با گروه ایسکمی.

همچنین پارامتر کاوشگری نه تنها در گروه کونژگه دکستران - کورکومین نسبت به گروه ایسکمی، افزایش معنی داری نشان داد ($p < 0.01$)؛ بلکه در مقایسه با کورکومین نیز این افزایش معنی دار ($p < 0.05$) بود (نمودار شماره ۲).

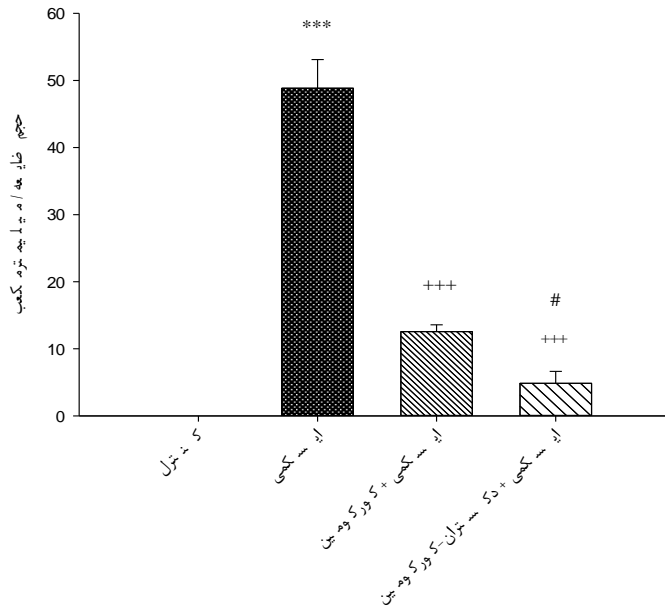
در این آزمون مسافت طی شده به عنوان پارامتر کاوشگری در گروه کنترل مثبت در مقایسه با گروه کنترل، اختلاف معنی داری نشان نداد؛ در حالی که این پارامتر در گروه ایسکمی نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی داری نشان داد ($p < 0.05$).



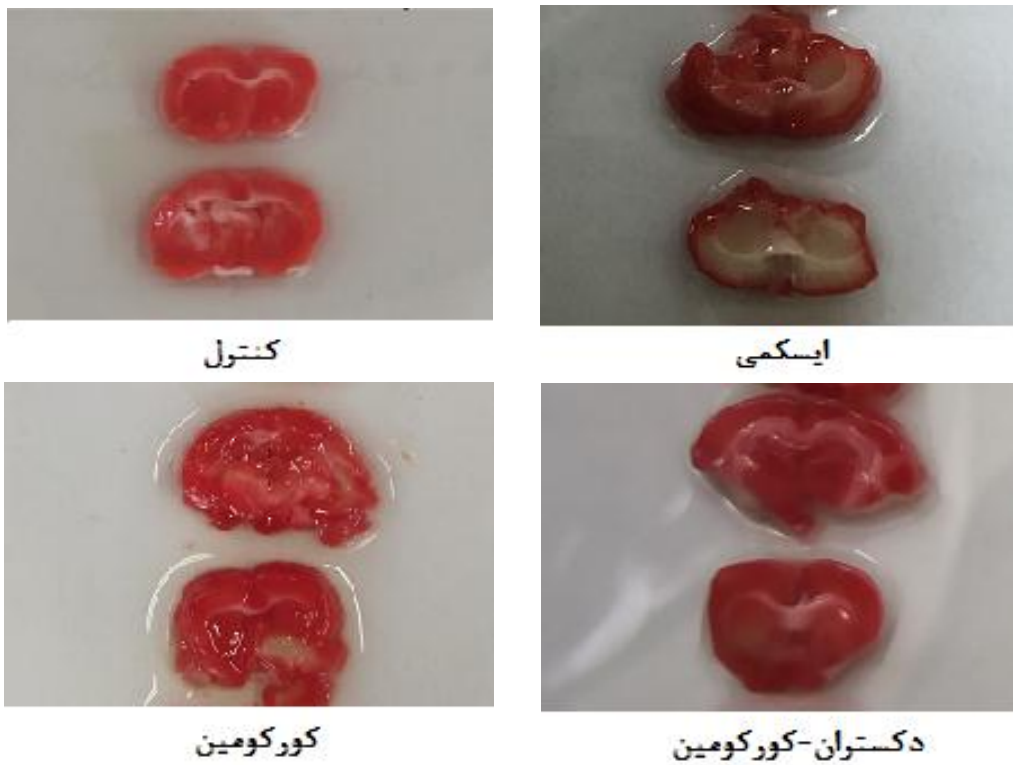
نمودار شماره ۲: بررسی اثرات کورکومین و کونژگه دکستران - کورکومین بر پارامتر کاوشگری در آزمون شناسایی شی جدید (n=7, Mean ± SD).
 در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0.01$ در مقایسه با گروه ایسکمی و $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کورکومین.

در مقایسه با گروه ایسکمی، کاهش معنی داری یافت ($p < 0.001$). همچنین پیش تیمار با کونژگه دکستران - کورکومین نسبت به کورکومین سبب کاهش معنی دار حجم آسیب مغزی شد ($p < 0.05$) (نمودار شماره ۳ و شکل).

در ارزیابی حجم آسیب مغزی، گروه ایسکمی در مقایسه با گروه کنترل در میزان حجم آسیب، افزایش معنی داری نشان داد ($p < 0.001$)؛ در حالی که حجم آسیب مغزی در گروه‌های پیش تیمار شده با کورکومین و کونژگه دکستران - کورکومین



نمودار شماره ۳: بررسی اثرات کور کومین و کونژگه دکستران - کور کومین بر حجم آسیب مغزی (n=7, Mean ± SD).
 *** p < 0.001 در مقایسه با گروه کنترل، +++ p < 0.001 در مقایسه با ایسکمی و # p < 0.05 در مقایسه با گروه کور کومین.



شکل: اثرات کور کومین و کونژگه دکستران - کور کومین بر حجم آسیب مغزی.

بحث

کورکومین به عنوان ترکیب طبیعی در صنعت دارو و غذا استفاده می‌شود. پتانسیل درمانی این ترکیب در بسیاری از بیماری‌های عصبی و سرطان گزارش شده است. مطالعات نشان می‌دهند کورکومین می‌تواند از مغز در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی محافظت کند. در مطالعه حاضر، مصرف کورکومین توانست منجر به کاهش حجم سخته و بهبود اختلالات یادگیری ناشی از ایسکمی گردد. در راستای این مطالعه، Shimatsu و همکاران گزارش کردند مصرف کورکومین سبب بهبود انعطاف‌پذیری شریان و کاهش میزان آسیب مغزی ناشی از ایسکمی می‌شود (۱۹-۲۰). Alcantra و همکاران نیز در سال ۲۰۱۷ نشان دادند درمان با کورکومین (دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) پیش و پس از سخته مغزی فراگیر به‌طور مؤثری باعث کاهش حجم انفارکتوس، کاهش آسیب مغزی و بهبود رفتارهای حرکتی می‌گردد (۲۱). Wu و همکاران در سال ۲۰۱۷ دریافتند ترکیب کورکومین با امگا-۳ سبب محافظت از نورون‌های هیپوکامپی، بهبود توانایی یادگیری و حافظه می‌شود، همچنین کورکومین می‌تواند با حذف رادیکال‌های آزاد، مانع وقوع استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در این نورون‌ها شود (۲۲). Chen و همکاران نیز در سال ۲۰۱۷ نشان دادند کورکومین به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای از افزایش Bax و کاسپاز-۳ جلوگیری کرده و مانع کاهش در سطح Bcl-2 می‌شود؛ در نتیجه دارای اثرات محافظتی در برابر آپوپتوز نورون و فعال‌سازی Bax در ایسکمی مغزی است (۲۳). نتایج مطالعات پیشین بر روی مدل‌های مختلف سخته نشان داد کورکومین عملکرد حفاظت نورونی خود را از طریق خواص آنتی‌اکسیدانی، تنظیم آپاپتوز سلولی و افزایش نورون‌زایی اعمال می‌کند (۸).

در این مطالعه مصرف کونژگه دکستران - کورکومین به‌طور مؤثرتری نسبت به کورکومین، میزان آسیب در نواحی قشر و زیرقشری مغز را کاهش داد و سبب بهبود اختلال حافظه القاشده با ایسکمی گردید. دکستران به دلیل دارا بودن تراکم بالای گروه‌های هیدروکسیل و توانایی ترکیب شدن با داروها و پروتئین‌ها سبب بهبود حلالیت، افزایش زمان گردش و تثبیت عوامل درمانی می‌شود. در راستای مطالعه حاضر، Wu و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند ترکیب دکستران با کورکومین به‌صورت کونژگه به دلیل هیدروفیل بودن، سبب سازگاری و پایداری کورکومین در محیط بدن می‌شود (۱۱). Mitra و همکاران نیز گزارش دادند کونژگه دکستران - دوکستروسیسین با زیست‌سازگاری بالاتر، عوارض کمتری در درمان سلول‌های سرطانی دارد (۲۴). Vittorio و همکاران با استفاده از کونژگه دکستران - کتچین جهت درمان آدنوکارسینومای پانکراس، گزارش کردند این کونژگه منجر به کاهش سمیت کتچین در دوزهای مصرفی بالا شده و اثرات بهبودی را اعمال می‌کند (۲۵).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد غلظت پایین کونژگه دکستران - کورکومین به‌طور مؤثرتری نسبت به کورکومین، سبب بهبود اختلالات یادگیری شناختی و حجم آسیب بافتی ناشی از ایسکمی مغزی فراگیر می‌شود.

References:

- Chandra A, Stone CR, Du X, Li WA, Huber M, Bremer R, et al. The cerebral circulation and cerebrovascular disease III: Stroke. *Brain Circ* 2017;3(2):66-77. PubMed
- Nabavi SF, Habtemariam S, Di Lorenzo A, Sureda A, Khanjani S, Nabavi SM, et al. Post-stroke depression modulation and in vivo antioxidant activity of gallic acid and its synthetic derivatives in a murine model system. *Nutrients* 2016;8(5):248. PubMed

3. Maddahi A, Kruse LS, Chen QW, Edvinsson L. The role of tumor necrosis factor- α and TNF- α receptors in cerebral arteries following cerebral ischemia in rat. *J Neuroinflamm* 2011;8(1):107. PubMed
4. Erol-Demirbilek M, Kilic N, Komurcu HF. Investigation of epidermal growth factor, tumor necrosis factor-alpha and thioredoxin system in rats exposed to cerebral ischemia. *Rev Rom Med Lab* 2016;24(3):307-17. link
5. Schmidt H, Vieira A, Altermann C, Martins A, Sosa P, Santos F, et al. Memory deficits and oxidative stress in cerebral ischemia-reperfusion: Neuroprotective role of physical exercise and green tea supplementation. *Neurobiol Learn Mem* 114(2014)242-50. PubMed
6. Naderi Y, Sabetkasaei M, Parvardeh S, Moini Zanjani T. Neuroprotective effects of pretreatment with minocycline on memory impairment following cerebral ischemia in rats. *Behav Pharmacol* 2017;28(2):214-22. PubMed
7. Pan X, Jiang T, Zhang L, Zheng H, Luo J, Hu X. Physical exercise promotes novel object recognition memory in spontaneously hypertensive rats after ischemic stroke by promoting neural plasticity in the entorhinal cortex. *Front Behav Neurosci* 2017;11:185. PubMed
8. Liu Z, Ran Y, Huang S, Wen S, Zhang W, Liu X, et al. Curcumin protects against ischemic stroke by Titrating microglia/macrophage polarization. *Front Aging Neurosci* 2017;9:233. PubMed
9. Liu L, Zhang W, Wang L, Li Y, Tan B, Lu X, et al. Curcumin prevents cerebral ischemia reperfusion injury via increase of mitochondrial biogenesis. *Neurochem Res* 2014;39(7):1322-31. PubMed
10. Barbara R, Belletti D, Pederzoli F, Masoni M, Keller J, Ballestrazzi A, et al. Novel Curcumin loaded nanoparticles engineered for Blood-Brain Barrier crossing and able to disrupt Abeta aggregates. *Int J Pharm* 2017;526(1-2):413-24. PubMed
11. Wu Y, Wang X. Binding, stability, and antioxidant activity of curcumin with self-assembled casein-dextran conjugate micelles. *Int J Food Prop* 2017;20(12):3295-307. link
12. Tønnesen HH, Karlsen J. Studies on curcumin and curcuminoids. VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution. *Z Lebensm Unters Forsch* 1985;180(5):402-4. PubMed
13. 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(1):27-36. Link
14. Varshosaz J. Dextran conjugates in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9(5):509-23. PubMed
15. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4(6):807-18. PubMed
16. Moghaddam AH, Zare M. Neuroprotective effect of hesperetin and nano-hesperetin on recognition memory impairment and the elevated oxygen stress in rat model of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2018;97:1096-101. PubMed
17. Hadi NR, Mahbouba W, Shukri MA, Al-Muthafer A, Al Hassani Z. Effect of angiotensin receptor blockers (arbs) and calcium channel blockers (ccbs) in rat cerebral ischemia reperfusion i/r injury. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2015;6(3):1182-98. link
18. Shalavadi MH, Chandrashekhara VM, Ramkishan A, Nidavani RB, Biradar BS. Neuroprotective activity of *Stereospermum suaveolens* against global cerebral ischemia rat model. *Pharm Biol* 2013;51(8):955-60. PubMed
19. Shimatsu A, Kakeya H, Imaizumi A, Morimoto T, Kanai M, Maeda S. Clinical application of curcumin, a multi-functional substance. *Anti-Aging Med* 2012;9(2):75-83. link
20. Pluta R, Bogucka-Kocka A, Ułamek-Kozioł M, Furmaga-Jabłońska W, Januszewski S, Brzozowska J, et al. Neurogenesis and neuroprotection in postischemic brain neurodegeneration with Alzheimer phenotype: Is there a role for curcumin? *Folia Neuropathol* 2015;53(2):89-99. PubMed

21. de Alcântara GF, Simões-Neto E, da Cruz GM, Nobre ME, Neves KR, de Andrade GM, et al. Curcumin reverses neurochemical, histological and immuno-histochemical alterations in the model of global brain ischemia. *J Tradit Complement Med* 2017;7(1):14-23. PubMed
- 22- Wu A, Noble EE, Tyagi E, Ying Z, Zhuang Y, Gomez-Pinilla F. Curcumin boosts DHA in the brain: Implications for the prevention of anxiety disorders. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(5):951-61. PubMed
23. Xie CJ, Gu AP, Cai J, Wu Y, Chen RC. Curcumin protects neural cells against ischemic injury in N2a cells and mouse brain with ischemic stroke. *Brain Behav* 2018;8(2):e00921. PubMed
24. Mitra S, Gaur U, Ghosh PC, Maitra AN. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *J Control Release* 2001;74(1-3):317-23. PubMed
25. Vittorio O, Cirillo G, Iemma F, Di Turi G, Jacchetti E, Curcio M, et al. Dextran-catechin conjugate: A potential treatment against the pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pharm Res* 2012;29(9):2601-14. PubMed