

Evaluation of Neuropharmacological Effects of Ginger: A Narrative Review

Mahan Kajkolah¹, Fatemeh Mousavi², Ashkan Asgari³, Asadollah Asadi², Arash Abdolmaleki^{4*}

¹Department of Plant Sciences and Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

²Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

³Minab Higher Education Center, University of Hormozgan, Bandar Abbas, Iran

⁴Department of Bioinformatics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran

Article Info:

Received: 15 Oct 2021

Revised: 8 Jan 2022

Accepted: 19 Feb 2022

ABSTRACT

Introduction: The current mode of treatment based on synthetic drugs is expensive and causes genetic and metabolic alterations. However, a safe mode of treatment is needed to control the development and progression of the disease. According to this, herbal medicines and their compounds have less toxicity and side effects than conventional medicines. It is proven that herbal medicines can play an important role in disease management through their biological activities. The medicinal value of these plants lies in some chemicals that have a specific physiological function in the human body. Ginger is mentioned as one of the most important herbal remedies in many ancient texts of traditional medicine. It also controls a wide range of diseases in traditional medicine. In addition, ginger has strong anti-inflammatory, anti-appetite, and antioxidant effects (to control the production of free radicals). Furthermore, it has been widely used to treat nervous system diseases, such as memory impairment, epilepsy, neurotoxicity, and pain. Moreover, the majority of therapeutic properties of this plant are due to the presence of 6-Shogaol, which is a major bioactive component of this plant. **Conclusion:** Ginger and its components could be considered promising factors in the treatment of some neurological disorders.

Keywords:

1. Ginger
2. Epilepsy
3. Inflammation
4. Antioxidants

*Corresponding Author: Arash Abdolmaleki

Email: abdolmalekiarash1364@gmail.com

بررسی اثرات نوروفارماکولوژیک زنجبیل: یک مرور روایی

ماهان کجکلاه^۱، فاطمه موسوی^۲، اشکان عسگری^۳، اسدالله اسدی^۴، آرش عبدالملکی*

^۱گروه علوم گیاهی و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

^۳مجتمع آموزش عالی میناب، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس، ایران

^۴گروه بیوانفورماتیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۳۰ بهمن ۱۴۰۰

اصلاحیه: ۱۸ دی ۱۴۰۰

دریافت: ۲۳ مهر ۱۴۰۰

چکیده

مقدمه: روش فعلی درمان مبتنی بر داروهای شیمیایی گران بوده و باعث تغییرات ژنتیکی و متابولیکی می‌شود. با این حال، یک روش درمانی ایمن برای کنترل توسعه و پیشرفت بیماری مورد نیاز است. بر این اساس داروهای گیاهی و ترکیبات آن‌ها نسبت به داروهای معمولی سمیت و عوارض کمتری دارند. ثابت شده است که داروهای گیاهی می‌توانند از طریق فعالیت‌های بیولوژیکی خود نقش مهمی در مدیریت بیماری ایفا کنند. ارزش دارویی این گیاهان در برخی مواد شیمیایی است که عملکرد فیزیولوژیکی خاصی در بدن انسان دارند. در بسیاری از متون قدیمی طب سنتی از زنجبیل به عنوان یکی از مهم‌ترین داروهای گیاهی یاد شده است. همچنین در طب سنتی طیف وسیعی از بیماری‌ها را کنترل می‌کند.علاوه بر این، زنجبیل دارای اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی قوی (برای کنترل تولید رادیکال‌های آزاد) است. علاوه بر این، به طور گستره‌ای برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی، مانند اختلال حافظه، صرع، سمیت عصبی و درد استفاده شده است. علاوه بر این، اکثر خواص درمانی این گیاه به دلیل وجود ^۶-شوگائول است که جزء اصلی فعال زیستی این گیاه است. **نتیجه‌گیری:** زنجبیل و ترکیبات آن می‌توانند به عنوان عامل امیدوارکننده‌ای در درمان برخی از اختلالات عصبی در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- زنجبیل
- ۲- صرع
- ۳- التهاب
- ۴- آنتی اکسیدان‌ها

*نویسنده مسئول: آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: abdolmalekiarash1364@gmail.com

استرس ایجاد شده توسط رادیکال های آزاد می شود.
 ۲- زنجبیل و ترکیبات آن نقش حیاتی به عنوان فرایندهای ضد التهابی را از خود نشان می دهد که از طریق مهار COX^۱ و همچنین مهار فاکتور هسته ای kB فراهم می شود (۶). ۳- زنجبیل می تواند از طریق تعدیل مسیرهای ژنتیکی مانند زن سرکوبگر تومور فعال، تعدیل آپوپتوز و مهار VEGF^۴ به عنوان ضد تومور عمل کند. مطالعات نشان می دهد ترپنولئیدهای موجود در زنجبیل از طریق فعال کردن P53^۵ آپوپتوز را در سلول های سرطانی آندومتر القا می کند (۷). ۴- زنجبیل و ترکیبات آن به عنوان محافظه عصبی نقش حیاتی دارند. تصور بر این است که ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی موجود در زنجبیل اثرات محافظت کننده عصبی از خود نشان می دهد (۸). در حمایت از فرضیه حفاظت عصبی زنجبیل مطالعه دیگری بر موش های دیابتی صورت گرفته که نشان می دهد با تسريع مکانیسم های دفاعی آنتی اکسیدانی معز و کاهش سطح MDA^۶ به سطوح طبیعی در این موش دیابتی، اثر محافظتی عصبی از خود نشان داده است. همچنین مطالعه ای بر عصاره زنجبیل نشان داده که زنجبیل با کاهش LPO^۷ و افزایش CAT^۸, SOD^۹, GST^{۱۰}, GPX^{۱۱}, GSH^{۱۲}, QR^{۱۳} و سطح پروتئین در موش های تحت درمان دارای اثر محافظتی عصبی بوده است (۹). تمامی مطالعات نشان دهنده اهمیت دارویی و تاثیرات مثبت زنجبیل بر مسیر مطالعات پژوهشی و درمان گروه وسیعی از بیماری ها دارد. در این پژوهش مروری بر اثرات نوروفارماکولوژیک این گیاه دارویی ارزشمند صورت گرفته است.

سیستماتیک و مورفولوژی زنجبیل

زنجبیل^{۱۴} با نام علمی Zingiber officinale ریزه Z. officinale دارای aceae جنس با بیش از ۷۰ گونه بومی مناطق گرم سیری و نیمه گرم سیری آسیا شرقی می باشد. زنجبیل گیاهی چندساله با ریزوم های غده ای و ساقه هایی با ارتفاع بیش از یک و نیم متر می باشد. ریزوم ها به صورت افقی در خاک رشد می کنند و از قطعات منشعب، بندبند نامنظم و مسطح تشکیل می شود. سطح خارجی ریزوم زرد نخودی کم رنگ یا قهوه ای روشن با خطوط طولی و تا حدودی سفت و زبر و سطح داخلی ریزوم به رنگ قهوه ای متمایل به زرد است و دارای دستجات آوند چوبی متعدد و پراکنده و سلول های حاوی الثورزین می باشد. برگ های آن دراز، نوک تیز و غلافدار به رنگ زرد کم رنگ و براق است که به صورت متنابض روی ساقه آرایش یافته اند. ساقه گلدار زنجبیل کوتاه تر

استفاده از گیاهان دارویی سنتی و بومی به عنوان طب مکمل طی ۲۰-۲۵ سال گذشته در دنیا افزایش یافته است (۱). امروزه گیاهان دارویی برای درمان و پیشگیری بسیاری از بیماری ها به کار می روند. براساس گزارشات سازمان بهداشت جهانی (WHO) حدود ۸۰ درصد از جمعیت جهان عمدتاً به درمان های سنتی متکی هستند که شامل استفاده از عصاره های گیاهی یا مواد فعال آنها است (۲). داروهای گیاهی، سمیت و عوارض جانبی کمتری در مقایسه با داروهای معمول (صنعتی) مصرفی داشته و توجه محققین را به خود جلب کرده است. ارزش دارویی این گیاهان در برخی مواد شیمیایی نهفته است که عملکرد فیزیولوژیکی مشخصی را در بدن انسان ایجاد می کنند. زنجبیل^۱ نیز به دلیل داشتن خواص دارویی متعدد بسیار ارزشمند می باشد (۳). زنجبیل به عنوان یکی از عناصر کلیدی در بسیاری از متون قدیمی طب سنتی عنوان شده است. کنترل طیف وسیعی از امراض مانند: رماتیسم، فشار خون بالا، استفراغ، عفونت، آسم، دیابت، درد قفسه سینه در طب سنتی توسط زنجبیل صورت گرفته است. همچنین زنجبیل اثرات ضدالتهابی، ضدآپیتوزی و آنتی اکسیدانی قوی (جهت کنترل تولید رادیکال های آزاد) دارد. علاوه بر این، زنجبیل می تواند محرك اشتها، ضد اسپاسم، ادرار آور، آرامش بخش، آنتی باکتریال، شل کننده عروق، مسهل و ملین و تخفیف دهنده بیماری های تنفسی باشد (۴). در طب سنتی ایرانی در موارد متعدد مانند تقویت حافظه، باز کننده انسداد کبدی، ضد قارچ، رفع کننده نفخ معده و روده، ضد عفونی کردن بدن و رفع اسهال ناشی از مسمومیت غذایی استفاده می شود. طب سنتی اسلامی نیز به گیاه زنجبیل توجه ویژه دارد. از آنجا که چین یکی از اصلی ترین خاستگاه های این گیاه دارویی می باشد، در متون طب سنتی چینی، زنجبیل را گیاهی محرك و گرم می دانند که می تواند سرماخوردگی را درمان، بدن را تغذیه و ضعف را برطرف نماید. درمان سردرد، تهوع، سرماخوردگی، آرتروز، روماتیسم و التهابات و گرفتگی های عضلانی در متون طب سنتی هندی، عربی و آفریقایی تاکید شده است (۵). طی سال های اخیر مطالعات متعدد و سازمان یافته ای جهت بررسی اثرات سلامتی و مکانیسم زنجبیل انجام گرفته است. ۱- براساس مطالعات صورت گرفته زنجبیل و ترکیبات آن دارای فعالیت های آنتی اکسیدانی قوی می باشند که مانع از آسیب رسانی به ماکرومولکول ها در شرایط

¹ Zingiber officinale Roscoe

² Cyclo-oxygenase Inhibitors

³ Kappa B Inhibitor

⁴ Vascular Endothelial Growth Factor

⁵ Tumor Protein p53

⁶ Malondialdehyde

⁷ Lipid Peroxidation

⁸ Catalase

⁹ Superoxide Dismutase

¹⁰ Reduced Glutathione

¹¹ Glutathione-S-transferase

¹² glutathione Peroxidase

¹³ Superoxide Dismutase

¹⁴ Ginger

شتر ختم

است (۱۱، ۱۲). مطالعات اخیر نشان داده است که ۶-شوگائول به دلیل داشتن گروه β -هیدروکسی کتون نسبت به دما پایدارتر از ۶-جینجرول است و اثرات دارویی قوی تری نسبت به ۶-جینجرول دارد (۱۳). ۶-پارادول از ۶-شوگائول توسط فرایند متabolیسم میکروبی تولید می شود و نشان داده شده است که دارای فعالیت های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی مشابه ۶-شوگائول است (۱۴، ۱۵). زینجرون دارای فعالیت های دارویی متنوعی شامل فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی، ضد چربی خون و ضد باکتری است (۱۶-۱۸).

مواد طعم دهنده زنجیبل به دو دسته طبقه بندی می شوند: مواد فرار و سرزکوئی ترپین ها که مواد فرار زنجیبل شامل: زینجیرن^{۲۲}، پین^{۲۳}، کامفن^{۲۴}، کومن^{۲۵}، برئول^{۲۶} و بیس آبلن^{۲۷} می باشد و سرزکوئی توژن^{۲۸} که از دسته سرزکوئی ترپین ها می باشد (۱۱، ۱۲).

اثرات زنجیبل بر پارکینسون

پارکینسون^{۲۹} یکی از رایج ترین اختلالات عصبی وابسته به سن می باشد. گزارش شده است که افراد دارای سن ۶۰ تا ۸۵ سال، ۵ برابر بیشتر از سایرین در معرض این بیماری هستند (۱۹). ویژگی های اصلی پاتولوژیک شامل دژناسیون پیشرونده نورون های DA^{۳۰} و محتویات سیتوپلاسمی اجسام لویی از طریق تجمع پروتئین های آلفا سینوکلین در مغز میانی است (۲۰). با افزایش سن، تجمع نقص های DNA و پروتئین های وابسته، از بین رفت نورون های DA را از طریق افزایش تجمع سمی آلفا سینوکلین و اختلال عملکرد میتوکندری در

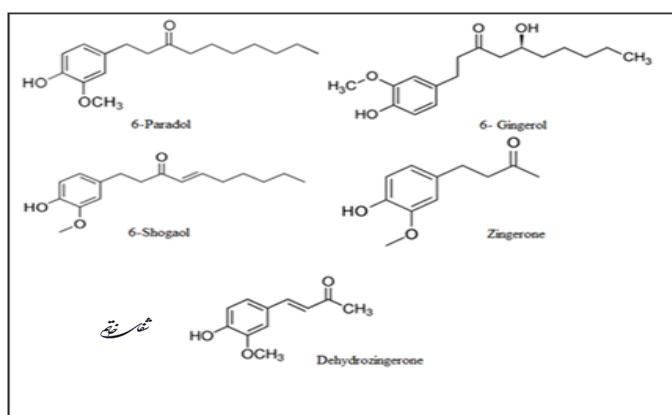
از ساقه برگدار آن است و گل های آن به صورت سنبله دوکی شکل بوده و هر گل از برگچه های نازک به رنگ زرد متمایل به سبز پوشیده شده است. میوه زنجیبل کپسولی شکل و دارای دانه های کوچک با پوشش کاذب تیره رنگ و بوی مطبوع است. پودر حاصل از ریزوم زنجیبل رنگی سفید متمایل به زرد و طعمی تند دارد که حاوی سلول های پارانشیمی با دیواره نازک و گرانول های نشاسته ای می باشد. آوندهای آبکش شکل نرده ای، مشبک و مارپیچی دارند و حاوی رنگدانه های تیره با قطرات اولوروزین و سلول های روغنی و سلول های رزین به صورت پراکنده در پارانشیم گیاه هستند (۱۰).

ترکیبات زنجیبل

تاکنون بیش از ۴۰۰ نوع ماده از جمله کربوهیدرات ها، لیپیدها، ترپین ها و ترکیبات فنلی در زنجیبل شناسایی شده است (۴). از نظر شیمیایی، مواد تشکیل دهنده زنجیبل به ترکیبات تند و طعم دهنده تقسیم می شوند.

ترکیباتی مانند: جینجرول^{۱۵}، شوگائول^{۱۶}، زینجرون^{۱۷}، گینجردیاول^{۱۸}، جینگردن^{۱۹} و کاپسیسین^{۲۰} مواد تند موجود در زنجیبل شناسایی شده اند. ترکیبات غیر فرار تند، مانند: gingerols، shogaols، gingerols و پارادول^{۲۱} مهم ترین ترکیبات دارویی زنجیبل به شمار می روند (۱۰)، شکل شماره ۱ برخی از ترکیبات مهم موجود در گیاه زنجیبل را نشان می دهد.

۶-جینجرول مهمترین ترکیب تند در زنجیبل تازه با خواص بیولوژیکی مختلف است و در بهبود یا پیشگیری از بیماری های مزمن در نمونه های انسانی و حیوانی و همچنین درمان سرطان سینه مؤثر



تصویر ۱- برخی از ترکیبات مهم گیاه زنجیبل

¹⁵ Gingerols

¹⁶ Shogaols

¹⁷ Zingerone

¹⁸ Gingerdiol

¹⁹ Gingerdione

²⁰ Capsaicin

²¹ Paradols

²² Zingiberene

²³ Pinene

²⁴ Camphene

²⁵ Cumene

²⁶ Borneol

²⁷ Bisabolene

²⁸ Sesquithujene

²⁹ Parkinson's Disease (PD)

³⁰ Dopamine

و حافظه کاری فضایی را بهبود داد. درمان موش‌های نرمال با زنجیل با افزایش سطح هیپوکامپ فاکتور رشد عصبی^{۳۱}، که باعث فعال سازی کینازهای تنظیم شده سیگنال خارج سلولی (ERK) و پروتئین متصل (CREB) CAMP شونده به عناصر پاسخ دهنده به A_β^{۳۲} می‌شود منجر به افزایش سیناپتوژن می‌شود (۲۸). به طور کلی، زنجیل اثرات ضد آلزایمری و ضد زوال عقل را با تنظیم اختلال حافظه ناشی از پلاک A_β^{۳۳} و اختلال عملکرد حافظه و مرگ سلول‌های عصبی ناشی از A_βO^{۳۴}، فراموشی و استه به استیل کولین، اختلال حافظه ناشی از مواد مخدر و تغییرات پاتولوژیک را با افزایش عملکرد شناختی نشان داد. زنجیل ممکن است یک منبع خوب برای تقویت حافظه و همچنین منبع درمانی برای آلزایمر باشد (۲۹). تولید رادیکال‌های آزاد یا گونه‌های اکسیژن فعل (ROS^{۳۵}) در طی متابولیسم سایر فعالیت‌های فراتر از طرفیت آنتی اکسیدانی یک سیستم بیولوژیکی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۰) که در بیماری‌های قلبی، بیماری‌های تخریب کننده عصب، سرطان و در روند پیری نقش دارد (۳۱). آسیب اکسیداتیو در ایجاد بیماری‌های دژنراتیو مزمن و واسته به سن نقش دارد ولی آنتی اکسیدان‌های رژیم غذایی مخالف این امر است، بنابراین خطر بیماری را کاهش می‌دهد (۳۲). زمانی که مواد غذایی در معرض عوامل محیطی مثل هوا، نور و دما قرار می‌گیرند به طور معمول رادیکال‌های آزاد در آن‌ها تولید می‌شود، افزودن آنتی اکسیدان‌ها به غذا از اکسیداسیون ممانعت می‌کند (۳۳). در حال حاضر بیشتر آنتی اکسیدان‌های مورد استفاده برای این منظور به صورت مصنوعی تولید می‌شوند. داشتن عوارض جانبی از مهم‌ترین مشکلات آنتی اکسیدان‌های مصنوعی به شمار می‌آید. گیاهان منبع بالقوه‌ای از آنتی اکسیدان‌های طبیعی هستند. آنتی اکسیدان‌های طبیعی یا آنتی کسیدان‌های شیمیایی جزء متابولیت‌های ثانویه گیاهان می‌باشند (۳۴). کاروتینوئیدها، فلاونوئیدها، اسیدهای سینامیک، بنزوئیک اسیدها، اسید فولیک، اسید اسکوربیک، توکوفرول‌ها و توکوتینول‌ها از جمله آنتی اکسیدان‌هایی هستند که گیاهان برای تامین نیازهای خود تولید می‌کنند (۳۵).

زنجبیل حاوی تعدادی آنتی اکسیدان مانند: بتاکاروتن، اسید اسکوربیک، ترپنوهای فلافون و روتین است. از طرف دیگر زنجیل به راحتی قابل کشت و دارای طیف گسترده‌ای از آنتی اکسیدان‌ها است، به همین علت می‌تواند منبع اصلی آنتی اکسیدان‌های طبیعی یا فیتوشیمیایی باشد. مطالعات پیشین در مورد خواص آنتی اکسیدانی گونه‌های مختلف زنجیل فقط به

^{۳۱} SN (جسم سیاه) تسريع می‌کند (۱۹). از دست دادن نورون‌های عصبی DA در SN منجر به تخلیه شدید جسم سیاه DA می‌شود که منجر به نقص شدید در تحرک مانند: ارتعاش اندام‌ها در حالت استراحت، سفتی و خشکی اندام‌ها، کند شدن حرکات و ضعف در برقراری تعادل می‌شود (۲۱). روش درمانی PD از طریق درمان جایگزینی AD از سال ۱۹۷۰ تغییر نکرده است (۲۲). این داروها صرفاً به تسکین علائم کمک می‌کنند و نمی‌توانند سبب درمان بیماری شوند. از آنجا که DA اتوکسیداتیو است، درمان لوودوپا برای چند سال باعث بروز عوارض جانبی شدید، از جمله ضعف در حرکت و دیسکینیزی ناشی از لوودوپا^{۳۶} و همچنین آسیب‌های عصبی DA می‌شود (۲۳). پژوهش‌های نشان داده است که زنجیل از طریق مهار فعال سازی میکروگلیاهای آزاد کردن سیتوکین ضدالتهابی، فعالیت ضدالتهابی عصبی را نشان می‌دهد. زنجیل همچنین سطوح اسید میکروپیونوکلئیک (MIR)-153 و MIR7 را افزایش می‌دهد که باعث کاهش تجمع ROS و محافظت از سلول‌ها در برابر آپوپتوز هم در جسم سیاه (SN) و هم پالیدوم (GP) می‌شود. اثرات ضد PD دو ترکیب 6-shogaol و Zingerone گرفته‌اند. 6-shogaol باعث گرفته‌اند. 6-shogaol و تغییرات پاتولوژیک، از جمله آسیب‌های نورون گلیوز همراه با افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی و شیمیایی مهار می‌کند (۲۴). 6-shogaol و تجمع ROS و همچنین انتقال مجدد نوکلئیک NRF2 در برابر 6-OHDA در سلولهای PC12 شد (۲۵). سمتیت عصبی- ERK^{۳۷} و بیان انتقال وزیکولی مونوآمین می‌شود که منجر به کاهش آسیب نیگروتیک ناشی از MPTP شد (۲۶). به طور کلی، زنجیل و ترکیبات آن از طریق تنظیم میزان استرس اکسیداتیو و عارضه التهابی باعث کاهش وضعیت PD ناشی از نوروتکسین‌ها می‌شود. همچنین بیان می‌شود که زنجیل ممکن است سبب بقای نورون‌های DA باشد.

اثرات زنجیل بر تقویت حافظه

همراه با افزایش سن، کاهش عملکرد شناختی ناشی از پیری به عنوان یک مرحله مقدماتی زوال عقل محسوب می‌شود که بر کیفیت زندگی افراد مسن تاثیر می‌گذارد (۲۷). بر اساس گزارشی فعالیت حافظه و عملکرد شناختی زنان میانسال را پس از تزریق خوراکی عصاره زنجیل ارزیابی کردن نتایج نشان داد که درمان زنجیل به طور قابل توجهی میزان تشخیص کلمه، مقدار هوشیاری، واکنش به انتخاب، حافظه عددی

³¹ Substantia Nigra

³² Levodopa- L-DOPA

³³ 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

³⁴ Nuclear Factor-erythroid Factor 2

³⁵ 6-hydroxydopamine

³⁶ Extracellular Signal-regulated Kinases

³⁷ Nerve Growth Factor (NGF)

³⁸ Amyloid Beta

³⁹ The Amyloid-β Oligomer

⁴⁰ Reactive Oxygen Species

شناخت

درمان با زنجیل افزایش می‌یابد. با توجه به اینکه آزمایشات بالینی با هدف قرار دادن ROS های موجود با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها هرگز نتایج مطلوبی را ارائه نداده‌اند، هدف قرار دادن پاک کننده‌های ROS امیدوار کننده‌تر به نظر می‌رسد^(۵۲). بنابراین، زنجیل می‌تواند منبعی برای فعال کردن آنزیم‌های مهارکننده SOD، ROS، CAT و GPx باشد. همچنین سه ترکیب زنجیل در مدل‌های حیوانی سکته مغزی موثر بود. ۶-شوگائول نقص‌های رفتاری و سکته مغزی ناشی از MCAO را از طریق تغییرات پایین دست استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و سیگنالینگ سلولی MAPKs از طریق مهار CysLT1R^(۳۳) کاهش می‌دهد^(۵۳). نتایج مشابهی در مدل سکته مغزی در مطالعه دیگری ناشی از انسداد شریاهای کاروتید مشترک دو طرفه^(۳۴) پس از درمان با ۶-شوگائول مشاهده شد^(۸). با مهار فعالیت کاسپاز^(۳)، فعال سازی میکروگلیا و تولید فاکتور نکروز تومور-α، آسیب سلول هیپوکامپ را کاهش داد. به طور مشابه، درمان با ۶-پارادول باعث کاهش نقص عصبی، آسیب مغزی و فعال شدن میکروگلیا پس از MCAO می‌شود^(۵۴). این نتایج این واقیت را که زنجیل دارای پتانسیل درمانی در سکته مغزی است تایید می‌کند، به دلیل تأثیر آن در کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و آپوپتووز این نتیجه حاکی از آن است که زنجیل و اجزای فعال آن ممکن است نقایص رفتاری ناشی از سکته مغزی و آسیب مغزی را کنترل کنند.

اثرات زنجیل بر میگرون

میگرون، شایع‌ترین شکل سردد همراه با یک اختلال عصبی کانونی و علائم بینایی و حرکتی است، ارتباط نزدیکی با تغییر در ساختار مغز ناشی از سن، مانند نازک شدن قشر مغز دارد^(۵۴، ۵۵). علیرغم پیشرفت‌هایی که در زمینه درمان میگرون صورت گرفته و بیماران فرسته‌های بیشتری برای انتخاب داروهای خاص و مؤثر دارند، بسیاری از بیماران ترجیح می‌دهند به جای داروهای شیمیایی دارای عوارض جانبی، از جمله علائم گوارشی و بی اشتیاهی، سردرد را از طریق داروی مکمل و جایگزین تسکین دهنده^(۵۶، ۵۷). در پژوهشی اثرات سوماتریپتان به عنوان یک داروی معمول و کپسول‌های زنجیل را بر درد و شدت حملات میگرون را بررسی کردند. نتایج نشان داد که در مدت زمان ۲ ساعت پس از مصرف هر دو دارو کاهش درد را نشان می‌دهد. با این حال، افراد تحت درمان با زنجیل در مقایسه با گروه تحت درمان با سوماتریپتان عوارض جانبی کمتری داشتند^(۵۸). علاوه بر این، اثرات ضد استفراغ زنجیل ممکن است علائم حالت تهوع ناشی از میگرون حاد را کاهش دهد^(۱۸). این نتایج نشان می‌دهد که زنجیل

ریزوم‌ها محدود شده بود که گزارش شده است دارای خواص بازدارنده‌گی تیروزیناز می‌باشد^(۳۶، ۳۷). اخیراً محصولات آرایشی روشن‌کننده پوست از ریزوم‌های زنجیل تولید شده است^(۳۸). اگرچه از برگ‌های گونه‌های زنجیل به عنوان طعم دهنده مواد غذایی و در طب سنتی استفاده می‌شود، اما تحقیقات کافی در مورد خواص آنتی‌اکسیدانی و مهارکننده‌گی تیروزیناز انجام نشده است. آنتی‌اکسیدان‌ها به دلیل تفاوت در نحوه عملکرد، در روند اکسیداسیون لبیید در مراحل مختلف تأثیر می‌گذارند. ترکیبات پلی فولی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی شناخته شده‌ای هستند و احتمالاً فعالیت عصاره‌ها به دلیل وجود این ترکیبات است^(۴۱). اعتقاد بر این است که این فعالیت آنتی‌اکسیدانی عمده‌ای به دلیل خاصیت ردوکس آن‌ها است که نقش مهمی در جذب و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، فرونشاندن اکسیژن یک یا سه ظرفیتی یا تجزیه پروکسیدها دارد^(۴۲). مطالعات قبلی نشان داده است که برخی از اجزای فلاونوئیدها مانند کوئرستین دارای فعالیت ضدسرطانی بوده و قادر به مهار رشد سلول‌های سرطانی هستند^(۴۳). اسید گالیک به عنوان یک پاک کننده رادیکال‌های آزاد و به عنوان القا کننده تمايز و آپوپتووز در سرطان خون، سرطان ریه و سلول‌های آدنوکارسینومای روده بزرگ و همچنین در سلول‌های لنفوسيت طبیعی گزارش شد^(۴۴).

اثرات زنجیل بر سکته مغزی

میزان بروز و عاقب سکته مغزی با افزایش سن افزایش می‌یابد، گزارشات نشان دادند که بیش از ۸۰ درصد سکته‌های مغزی در افراد بالای ۶۵ سال رخ می‌دهد^(۴۵). آسیب مغزی در افراد مسن شدیدتر است و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و فاکتورهای نوروتروپیک پس از حمله سکته تولید نمی‌شوند^(۴۶). سکته مغزی در پیری مغز به دلیل از دست رفتن و کاهش عملکرد سلول‌های پشتیبانی کننده مغز مانند آستروپوستیها و سلول‌های اندوتیال است^(۴۷). دو مطالعه مستقل به بررسی پتانسیل دارویی زنجیل پرداخته و اثرات ترمیمی زنجیل را در انسداد شریان مغز میانی^(۴۸) بدلیل از دست دادن حافظه و سکته مغزی نشان داده است^(۴۹). MCAO یک مدل حیوانی است که معمولاً برای سکته مغزی ایسکمیک استفاده می‌شود و از طریق احاطه منطقه شریان مغز میانی، نقش بالینی را ایفا می‌کند^(۵۰). استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی و خونرسانی مجدد پس از MCAO می‌تواند باعث تجزیه عصبی و تولید مولکول‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی شود^(۵۱). هر دو مطالعه نشان دادند که سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند SOD، CAT و GPx در هیپوکامپ پس از

^{۴۱} Middle Cerebral Artery Occlusion (MCAO)

^{۴۲} Cysteinyl Leukotriene Receptor 1

^{۴۳} Bilateral Common Carotid Artery Occlusion (BCCAO)

اثرات زنجیبل بر MS

مولتیپل اسکلروزیس^{۴۷} یک بیماری خود اینمی است که بیشتر در بزرگسالی رخ می‌دهد (۶۷). علت بیماری MS هنوز به خوبی شناخته نشده است، اما مشخص شده که عوامل ژنتیکی و محیطی نقش مهمی در شروع یا پیشرفت بیماری MS دارند (۶۸). در بیماری MS، سلول‌های التهابی غلاف میلین را در CNS تخریب می‌کنند که در نهایت منجر به تضعیف هدایت پتانسیل عمل می‌شود. دو ویژگی اصلی MS التهاب حاد که با دمیلینه شدن همراه است و از دست دادن آکسون می‌باشد (۶۹). پس از آسیب، سلول‌های پیش ساز الیگومندروسیت‌ها که در پارانشیم قرار دارند به طور مداوم الیگومندروسیت‌های میلین کننده تولید می‌کنند (۷۰). علاوه بر این، با توجه به توانایی سلول‌های بنیادی عصبی برای تمایز به سلول‌های پیش ساز الیگومندروسیت‌ها، این سلول‌های بنیادی به عنوان یک منبع مهم برای تولید مجدد میلین تلقی می‌شوند (۷۲). استفاده از داروهای مکمل و جایگزین، به ویژه داروهای گیاهی در بیماران مبتلا به MS طی دهه‌های گذشته افزایش چشمگیری داشته است (۷۳، ۷۴). در این میان ظرفیت ضد التهابی زنجیبل دلیل مصرف آن توسط بیماران MS است (۷۵). جینجرول‌ها و مشتقات کم آب آن (شوگائول) ها)، اجزای اصلی زنجیبل هستند که دارای اثرات ضد التهابی می‌باشند (۸). اثرات ضد التهابی ۶-شوگائول با مهار بیان سنتاز الفاکننده نیتریک اکس(iNOS) و سیکلواکسیژنаз-۲ (COX-2) در ماکروفاژها و همچنین جلوگیری از کاهش دوپامین و کاهش میزان آپوپتوز در CNS گزارش شد. ۱۰-جینجرول یکی دیگر از اجزای مهم زنجیبل است که در زنجیبل تازه دارای اثر ضد التهابی می‌باشد (۶۳). اثرات مشت زنجیبل و ترکیبات فعال آن (۶-شوگائول و ۱۰-جینجرول) در مدل‌های حیوانی MS با اعمال اثرات ضد التهابی و محافظتی عصبی تأیید شده است، اما هنوز مطالعات بالینی بر روی بیماران MS برای تأیید این نتایج مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصل از پژوهش‌های متنوع و متعددی که بر روی اثرات مثبت درمانی گیاه دارویی زنجیبل صورت گرفته می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که زنجیبل گیاهی با اثرات جانبی بسیار اندک و جز گیاهان دارویی امن شناخته است. با توجه به گزارشات اعلام شده از سوی محققین، زنجیبل می‌تواند نقش موثری در درمان و پیشگیری بسیاری از بیماری‌های عصبی داشته باشد. از طرف دیگر نداشتن اثرات سوء بر سلامتی انسان در مقایسه با داروهای شیمیایی

ممکن است به طور موثر علائم میگرن را بدون اثرا جانبی در مقایسه با داروهای معمولی بهبود بخشد.

اثرات نوروپاتولوژی زنجیبل

اختلالات عصبی مرتبط با سن^{۴۴} شامل انواع بیماری‌های تخریب کننده عصبی^{۴۵} مانند بیماری آزاپر و بیماری پارکینسون و همچنین سایر ANDs مانند میگرن و صرع است. اثرات نوروپاتولوژی زنجیبل که معمولاً در ANDs مشاهده می‌شود، از جمله استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری، التهاب عصبی مزمن و مرگ سلولی آپوپتوزیک، که می‌تواند به طور مستقیم به شروع و پیشرفت بیماری منجر شود، مورد بررسی قرار گرفته است (۵۹، ۶۰). افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی به دلیل پیری مغز باعث تحریک اختلال عملکرد میتوکندری و آسیب آپوپتوزیک در سلول‌های عصبی CNS می‌شود (۶۱، ۶۲). همچنین شواهد نشان می‌دهد که عصاره زنجیبل دارای اثر ضد التهابی عصبی در بیماری‌های مرتبط با ANDs است. درمان با عصاره زنجیبل بیان سیتوکین‌های پیش التهابی و NF-kB را در میکروگلیای BV2 تحریک شده با لیپوپلی ساکارید (LPS) تنظیم کرد (۶۳). گزارش شده است که عصاره زنجیبل دارای اثر محافظت نوروژن در برابر انسفالوپاتی دیابتی ناشی از استریتوزو توسمین همراه با استرس اکسیداتیو و گلیوز در موش صحرایی است (۶۴). زنجیبل همچنین از طریق افزایش آنزیمهای آنتی اکسیدان درونی، از جمله SOD، CAT، GPx، lindane و dichlorvos ناشی از سوم دفع آفات مانند: را مهار می‌کند (۶۵)، به طور کلی، زنجیبل پتانسیل تنظیم شرایط پاتولوژیک مرتبط با ANDs و یک درمان مکمل برای ANDs را دارد. زنجیبل نه تنها در مدل‌های AND بلکه در شرایط پاتولوژیک مرتبط با ANDs نیز از نظر کارآیی درمانی تأیید شده است. با کنترل پاتولوژی ANDs ها علائم خاص بیماری و تغییرات پاتولوژیک را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، ترکیبات فعال مشتق از زنجیبل، از جمله: ۶-جینجرول، ۶-شوگائول، جینجرون، دهیدروجینجرون و ۶-پارادول اثرات مختلف ضد ANDs را در مطالعات پیش بالینی به نمایش گذاشته‌اند که اقدامات نورو فارماکولوژیک همراه با هر نوع عمل را نشان می‌دهد. به طور خاص، ۶-شوگائول به طور قابل توجهی اقدامات عصبی فارماکولوژیکی متعددی را در ANDs نسبت به سایر ترکیبات مشتق شده از زنجیبل نشان می‌دهد. این ویژگی‌های ۶-شوگائول ممکن است در میل اتصال شدید به آلبومین سرم انسان نقش داشته باشد، که پروتئین اصلی انتقالی در گردش خون است و می‌تواند بر اثربخشی فارماکودینامیکی تأثیر بگذارد (۶۶).

^{۴۴} Age-related Neurological Disorders (ANDs)

^{۴۵} Neurodegenerative Diseases (NDDs)

^{۴۶} Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer of Activated B Cells

^{۴۷} Multiple Sclerosis (MS)

یک از آنها می‌تواند کمک بسزایی در کنترل و درمان بیماری‌های مختلف سیستم عصبی داشته باشد.

1. Khajebishak Y, Payahoo L. Pomegranate: Its health effects from the Holy Quran and nutrition science view. *Journal of Islamic and Iranian Traditional Medicine*. 2015; 5(4): 310-23.
2. Abdolmaleki A, Akram M, Saeed MM, Asadi A, Kajkolah M. Herbal medicine as neuroprotective potential agent in human and animal models: a historical overview. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2020; 75-82.
3. Kumar G, Karthik L, Rao KB. A review on pharmacological and phytochemical properties of *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae). *Journal of Pharmacy Research*. 2011; 4(9): 2963-6.
4. Prasad S, Tyagi AK. Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology research and practice*. 2015; 2015.
5. Ma R-H, Ni Z-J, Zhu Y-Y, Thakur K, Zhang F, Zhang Y-Y, et al. A recent update on the multifaceted health benefits associated with ginger and its bioactive components. *Food & Function*. 2021; 12(2): 519-42.
6. Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *Journal of medicinal food*. 2005; 8(2): 125-32.
7. Liu Y, Whelan RJ, Pattnaik BR, Ludwig K, Subudhi E, Rowland H, et al. Terpenoids from *Zingiber officinale* (Ginger) induce apoptosis in endometrial cancer cells through the activation of p53. *PloS one*. 2012; 7(12): e53178.
8. Ha SK, Moon E, Ju MS, Kim DH, Ryu JH, Oh MS, et al. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: a new approach to neuroprotection. *Neuropharmacology*. 2012; 63(2): 211-23.
9. Sharma P, Singh R. Neuroprotective effect of ginger juice against dichlorvos and lindane induced toxicity in wistar rats. *Planta Medica*. 2011; 77(05): P_122.
10. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. *International journal of preventive medicine*. 2013; 4(Suppl 1): S36.
11. Wang S, Zhang C, Yang G, Yang Y. Biological properties of 6-gingerol: a brief review. *Natural product communications*. 2014; 9(7): 1934578X1400900736.
12. Kiyama R. Nutritional implications of ginger:

نیز بر اهمیت این گیاه می‌افزاید. همچنین شناسایی دقیق ترکیبات درمانی این گیاه و بررسی عملکرد هر

منابع

- chemistry, biological activities and signaling pathways. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2020; 108486.
13. Dugasani S, Pichika MR, Nadarajah VD, Balijepalli MK, Tandra S, Korlakunta JN. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol,[8]-gingerol,[10]-gingerol and [6]-shogaol. *Journal of ethnopharmacology*. 2010; 127(2): 515-20.
14. Manasa D, Srinivas P, Sowbhagya H. Enzyme-assisted extraction of bioactive compounds from ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Chemistry*. 2013; 139(1-4): 509-14.
15. Jo SK, Kim IS, Rehman SU, Ha SK, Park H-Y, Park YK, et al. Characterization of metabolites produced from the biotransformation of 6-shogaol formed by *Aspergillus niger*. *European Food Research and Technology*. 2016; 242(1): 137-42.
16. Hemalatha K, Stanely Mainzen Prince P. Antihyperlipidaemic, antihypertrophic, and reducing effects of zingerone on experimentally induced myocardial infarcted rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2015; 29(4): 182-8.
17. Hsiang C-Y, Lo H-Y, Huang H-C, Li C-C, Wu S-L, Ho T-Y. Ginger extract and zingerone ameliorated trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in mice via modulation of nuclear factor-κB activity and interleukin-1β signalling pathway. *Food chemistry*. 2013; 136(1): 170-7.
18. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J*. 2014; 13: 20.
19. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing research reviews*. 2014; 14: 19-30.
20. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004; 363(9423): 1783-93.
21. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003; 39(6): 889-909.
22. Pires AO, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, Serra SC, Sousa N, Salgado AJ. Old and new challenges in Parkinson's disease therapeutics. *Progress in neurobiology*. 2017; 156: 69-89.
23. Müller T. Motor complications, levodopa metabolism

- and progression of Parkinson's disease. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2011; 7(7): 847-55.
24. Park G, Kim HG, Ju MS, Ha SK, Park Y, Kim SY, et al. 6-Shogaol, an active compound of ginger, protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease models via anti-neuroinflammation. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013; 34(9): 1131-9.
 25. Peng S, Yao J, Liu Y, Duan D, Zhang X, Fang J. Activation of Nrf2 target enzymes conferring protection against oxidative stress in PC12 cells by ginger principal constituent 6-shogaol. *Food & function*. 2015; 6(8): 2813-23.
 26. Choi JS, Bae WY, Park C, Jeong JW. Zingerone activates VMAT2 during MPP+-induced Cell Death. *Phytotherapy Research*. 2015; 29(11): 1783-90.
 27. Knopman DS, Petersen RC, editors. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. Mayo Clinic Proceedings; 2014: Elsevier.
 28. Kim HG, Oh MS. Memory-enhancing effect of Mori Fructus via induction of nerve growth factor. *British Journal of Nutrition*. 2013; 110(1): 86-94.
 29. Choi JG, Kim SY, Jeong M, Oh MS. Pharmacotherapeutic potential of ginger and its compounds in age-related neurological disorders. *Pharmacol Ther*. 2018; 182: 56-69.
 30. Zheng W, Wang SY. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001; 49(11): 5165-70.
 31. Astley SB. Dietary antioxidants: past, present and future? *Trends in food science & technology* (Regular ed). 2003; 14(3): 93-8.
 32. Atoui AK, Mansouri A, Boskou G, Kefalas P. Tea and herbal infusions: Their antioxidant activity and phenolic profile. *Food Chemistry*. 2005; 89(1): 27-36.
 33. Hraš AR, Hadolin M, Knez Ž, Bauman D. Comparison of antioxidant and synergistic effects of rosemary extract with α-tocopherol, ascorbyl palmitate and citric acid in sunflower oil. *Food chemistry*. 2000; 71(2): 229-33.
 34. Walton NJ, Brown DE. Chemicals from plants: perspectives on plant secondary products. World Scientific; 1999.
 35. McCall MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radical Biology and Medicine*. 1999; 26(7-8): 1034-53.
 36. Wang M-Y, West BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Su C, Palu AK, et al. Morinda citrifolia (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2002; 23(12): 1127-41.
 37. Yingming P, Ying L, Hengshan W, Min L. Antioxidant activities of several Chinese medicine herbs. *Food chemistry*. 2004; 88(3): 347-50.
 38. Salariya AM, Habib F. Antioxidant activity of ginger extract in sunflower oil. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2003; 83(7): 624-9.
 39. Djeridane A, Yousfi M, Nadjemi B, Boutassouna D, Stocker P, Vidal N. Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food chemistry*. 2006; 97(4): 654-60.
 40. Rozanida A, Nurul Izza N, Mohd Helme M, Zanariah H. Xanwhite TM-A cosmeceutical product from species in the family Zingiberaceae. *Forest Res Inst Malaysia Selangor*. 2005; 14: 31-6.
 41. Rozanida A, Izza NN, Helme NM, Zanariah H. Harnessing Cures from Nature: Trends and Prospects. 2006.
 42. Louli V, Ragoussis N, Magoulas K. Recovery of phenolic antioxidants from wine industry by-products. *Bioresource technology*. 2004; 92(2): 201-8.
 43. Elattar T, Virji A. The inhibitory effect of curcumin, genistein, quercetin and cisplatin on the growth of oral cancer cells in vitro. *Anticancer research*. 2000; 20(3A): 1733-8.
 44. Sohi KK, Mittal N, Hundal MK, Khanduja KL. Gallic acid, an antioxidant, exhibits antiapoptotic potential in normal human lymphocytes: A Bcl-2 independent mechanism. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2003; 49(4): 221-7.
 45. Chen R-L, Balami JS, Esiri MM, Chen L-K, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6(5): 256-65.
 46. Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2010; 67(1): 41-52.
 47. Sohrabji F, Bake S, Lewis DK. Age-related changes in brain support cells: Implications for stroke severity. *Neurochemistry International*. 2013; 63(4): 291-301.
 48. Jittiwat J, Wattanathorn J. Ginger pharmacopuncture improves cognitive impairment and oxidative stress following cerebral ischemia. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2012; 5(6): 295-300.
 49. Wattanathorn J, Jittiwat J, Tongun T, Muchimapura S, Ingkaninan K. Zingiber officinale mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat. *Evidence-Based*

- Complementary and Alternative Medicine. 2010; 2011.
50. Kumar A, Gupta V. A review on animal models of stroke: an update. *Brain research bulletin*. 2016; 122: 35-44.
51. Chen H, Yoshioka H, Kim GS, Jung JE, Okami N, Sakata H, et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxidants & redox signaling*. 2011; 14(8): 1505-17.
52. Kleinschmitz C, Grund H, Wingler K, Armitage ME, Jones E, Mittal M, et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS biology*. 2010; 8(9): e1000479.
53. Na J-Y, Song K, Lee J-W, Kim S, Kwon J. Pretreatment of 6-shogaol attenuates oxidative stress and inflammation in middle cerebral artery occlusion-induced mice. *European journal of pharmacology*. 2016; 788: 241-7.
54. Gaire BP, Kwon OW, Park SH, Chun K-H, Kim SY, Shin DY, et al. Neuroprotective effect of 6-paradol in focal cerebral ischemia involves the attenuation of neuroinflammatory responses in activated microglia. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120203.
55. Chong CD, Dodick DW, Schlaggar BL, Schwedt TJ. Atypical age-related cortical thinning in episodic migraine. *Cephalgia*. 2014; 34(14): 1115-24.
56. D'Andrea G, Cevoli S, Cologno D. Herbal therapy in migraine. *Neurol Sci*. 2014; 35 Suppl 1: 135-40.
57. Diener HC. Headache: insight, understanding, treatment and patient management. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013; (178): 33-6.
58. Cady RK, Goldstein J, Nett R, Mitchell R, Beach ME, Browning R. A double-blind placebo-controlled pilot study of sublingual feverfew and ginger (LipiGesicTM M) in the treatment of migraine. *Headache*. 2011; 51(7): 1078-86.
59. Deleidi M, Jäggle M, Rubino G. Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. *Front Neurosci*. 2015; 9: 172.
60. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 1045-60.
61. Aktas O, Ullrich O, Infante-Duarte C, Nitsch R, Zipp F. Neuronal damage in brain inflammation. *Archives of neurology*. 2007; 64(2): 185-9.
62. Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *European Journal of Pharmacology*. 2020; 882: 173260.
63. Ho SC, Chang KS, Lin CC. Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol. *Food Chem*. 2013; 141(3): 3183-91.
64. El-Akabawy G, El-Kholi W. Neuroprotective effect of ginger in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Ann Anat*. 2014; 196(2-3): 119-28.
65. Sharma P, Singh R. Dichlorvos and lindane induced oxidative stress in rat brain: Protective effects of ginger. *Pharmacognosy Res*. 2012; 4(1): 27-32.
66. Feroz SR, Mohamad SB, Lee GS, Malek SN, Tayyab S. Supramolecular interaction of 6-shogaol, a therapeutic agent of *Zingiber officinale* with human serum albumin as elucidated by spectroscopic, calorimetric and molecular docking methods. *Phytomedicine*. 2015; 22(6): 621-30.
67. Camiña-Tato M, Fernández M, Morcillo-Suárez C, Navarro A, Julià E, Edo MC, et al. Genetic association of CASP8 polymorphisms with primary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010; 222(1-2): 70-5.
68. Hasan KM, Walimuni IS, Abid H, Datta S, Wolinsky JS, Narayana PA. Human brain atlas-based multimodal MRI analysis of volumetry, diffusimetry, relaxometry and lesion distribution in multiple sclerosis patients and healthy adult controls: implications for understanding the pathogenesis of multiple sclerosis and consolidation of quantitative MRI results in MS. *J Neurol Sci*. 2012; 313(1-2): 99-109.
69. Fancy SP, Kotter MR, Harrington EP, Huang JK, Zhao C, Rowitch DH, et al. Overcoming remyelination failure in multiple sclerosis and other myelin disorders. *Exp Neurol*. 2010; 225(1): 18-23.
70. Franklin RJ. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008; 9(11): 839-55.
71. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Sabahi Namini A. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. *British Journal of Neurosurgery*. 2020; 1-6.
72. Ghasemi N. Transdifferentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells into oligodendrocyte progenitor cells. *Iran J Neurol*. 2018; 17(1): 24-30.
73. Kim S, Chang L, Weinstock-Guttman B, Gandhi S, Jakimovski D, Carl E, et al. Complementary and Alternative Medicine Usage by Multiple Sclerosis Patients: Results from a Prospective Clinical Study. *J Altern Complement Med*. 2018; 24(6): 596-602.
74. Skovgaard L, Nicolaisen PH, Pedersen E, Kant M, Fredrikson S, Verhoef M, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine among People with Multiple Sclerosis in the Nordic Countries. *Autoimmune Dis*. 2012; 2012: 841085.
75. Jafarzadeh A, Mohammadi-Kordkhayli M, Ahangar-Parvin R, Azizi V, Khoramdel-Azad H, Shamsizadeh A, et al. Ginger extracts influence the expression of IL-27 and IL-33 in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis and ameliorates the clinical symptoms of disease. *J Neuroimmunol*. 2014; 276(1-2): 80-8.