

Evaluation of Neuropharmacological Effects of Ginger: A Narrative Review

Mahan Kajkollah¹, 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, Iran²Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran³Minab Higher Education Center, University of Hormozgan, Bandar Abbas, Iran⁴Department 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، اسداله اسدی^۲، آرش عبدالملکی^{۴*}

^۱گروه علوم گیاهی و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۳مجمع 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 به‌عنوان 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 گسترده‌ای 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 می‌تواند به‌عنوان عوامل امیدوارکننده‌ای در درمان برخی از اختلالات عصبی در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی:

- ۱-زنجبیل
- ۲-صرع
- ۳-التهاب
- ۴-آنتی‌اکسیدان‌ها

*نویسنده مسئول: آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: abdolmalekiarash1364@gmail.com

مقدمه

استفاده از گیاهان دارویی سنتی و بومی به عنوان طب مکمل طی ۲۵-۲۰ سال گذشته در دنیا افزایش یافته است (۱). امروزه گیاهان دارویی برای درمان و پیشگیری بسیاری از بیماری‌ها به کار می‌روند. براساس گزارشات سازمان بهداشت جهانی (WHO) حدود ۸۰ درصد از جمعیت جهان عمدتاً به درمان‌های سنتی متکی هستند که شامل استفاده از عصاره‌های 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 می‌کنند. زنجبیل^۱ نیز به دلیل داشتن خواص دارویی متعدد بسیار ارزشمند می‌باشد (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، ضدآپتوزی و آنتی‌اکسیدانی قوی (جهت کنترل تولید رادیکال‌های آزاد) دارد. علاوه بر این، زنجبیل می‌تواند محرک اشتها، ضد اسپاسم، ادرار آور، آرامش بخش، آنتی باکتریال، شل کننده عروق، مسهل و ملین و تخفیف دهنده بیماری‌های تنفسی باشد (۴). در طب سنتی ایرانی در موارد متعددی مانند تقویت حافظه، بازکننده انسداد کبدی، ضد قارچ، رفع کننده نفخ معده و روده، ضد عفونی کردن بدن و رفع اسهال ناشی از مسمومیت غذایی استفاده می‌شود. طب سنتی اسلامی نیز به گیاه زنجبیل توجه ویژه دارد. از آنجا که چین یکی از اصلی‌ترین خاستگاه‌های این گیاه دارویی می‌باشد، در متون طب سنتی چینی، زنجبیل را گیاهی محرک و گرم می‌دانند که می‌تواند سرماخوردگی را درمان، بدن را تغذیه و ضعف را برطرف نماید. درمان سردرد، تهوع، سرماخوردگی، آرتروز، رماتیسم و التهابات و گرفتگی‌های عضلانی در متون طب سنتی هندی، عربی و آفریقایی تاکید شده است (۵). طی سال‌های اخیر مطالعات متعدد و سازمان یافته‌ای جهت بررسی اثرات سلامتی و مکانیسم زنجبیل انجام گرفته است. ۱- براساس مطالعات صورت گرفته زنجبیل و ترکیبات آن دارای فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشند که مانع از آسیب رسانی به ماکرومولکول‌ها در شرایط

استرس ایجاد شده توسط رادیکال‌های آزاد می‌شود. ۲- زنجبیل و ترکیبات آن نقش حیاتی به عنوان فرایندهای ضد التهابی را از خود نشان می‌دهند که از طریق مهار COX^۲ و همچنین مهار فاکتور هسته‌ای kB^۳ فراهم می‌شود (۶). ۳- زنجبیل می‌تواند از طریق تعدیل مسیرهای ژنتیکی مانند ژن سرکوبگر تومور فعال، تعدیل آپوپتوز و مهار VEGF^۴ به عنوان ضد تومور عمل کند. مطالعات نشان می‌دهند ترپنوئیدهای موجود در زنجبیل از طریق فعال کردن P53^۵ آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی آندومتر القا می‌کند (۷). ۴- زنجبیل و ترکیبات آن به عنوان محافظ عصبی نقش حیاتی دارند. تصور بر این است که ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی موجود در زنجبیل اثرات محافظت کنندگی عصبی از خود نشان می‌دهند (۸). در حمایت از فرضیه حفاظت عصبی زنجبیل مطالعه دیگری بر موش‌های دیابتی صورت گرفته که نشان می‌دهد با تسریع مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی 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 SOD^۸، CAT^۸، GSH^{۱۰}، GST^{۱۱}، GPX^{۱۲}، QR^{۱۳} و سطح پروتئین در موش‌های تحت درمان دارای اثر محافظتی عصبی بوده است (۹). تمامی مطالعات نشان دهنده اهمیت دارویی و تاثیرات مثبت زنجبیل بر مسیر مطالعات پزشکی و درمان گروه وسیعی از بیماری‌ها دارد. در این پژوهش مروری بر اثرات نوروفارماکولوژیک این گیاه دارویی ارزشمند صورت گرفته است.

سیستماتیک و مورفولوژی زنجبیل

زنجبیل^{۱۴} با نام علمی *Z. officinale* از تیره Zingiberaceae دارای ۴۶ جنس با بیش از ۷۰ گونه بومی مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری آسیا شرقی می‌باشد. زنجبیل گیاهی چندساله با ریزوم‌های غده‌ای و ساقه‌هایی با ارتفاع بیش از یک و نیم متر می‌باشد. ریزوم‌ها به صورت افقی در خاک رشد می‌کنند و از قطعات منشعب، بندبند نامنظم و مسطح تشکیل می‌شود. سطح خارجی ریزوم زرد نخودی کم رنگ یا قهوه‌ای روشن با خطوط طولی و تا حدودی سفت و زیر و سطح داخلی ریزوم به رنگ قهوه‌ای متمایل به زرد است و دارای دستجات آوند چوبی متعدد و پراکنده و سلول‌هایی حاوی الئورزین می‌باشد. برگ‌های آن دراز، نوک تیز و غلاف‌دار به رنگ زرد کم رنگ و براق است که به صورت متناوب روی ساقه آرایش یافته‌اند. ساقه گلدار زنجبیل کوتاه‌تر

^۱ Zingiber officinale Roscoe^۲ Cyclo-oxygenase Inhibitors^۳ Kappa B Inhibitor^۴ Vascular Endothelial Growth Factor^۵ Tumor Protein p53^۶ Malondialdehyde^۷ Lipid Peroxidation^۸ Catalase^۹ Superoxide Dismutase^{۱۰} Reduced Glutathione^{۱۱} Glutathione-S-transferase^{۱۲} glutathione Peroxidase^{۱۳} Superoxide Dismutase^{۱۴} Ginger

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 متابولیسم میکروبی تولید می‌شود و نشان داده شده است که دارای فعالیت‌های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی مشابه ۶-شوگائول است (۱۴، ۱۵). زینجرون دارای فعالیت‌های دارویی متنوعی شامل فعالیت‌های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی، ضد چربی خون و ضد باکتری است (۱۶-۱۸).

مواد طعم دهنده زنجبیل به دو دسته طبقه بندی می‌شوند: مواد فرار و سزکوئی‌ترین‌ها که مواد فرار زنجبیل شامل: زینجیرن^{۲۲}، پینن^{۲۳}، کامفن^{۲۴}، کومن^{۲۵}، برنئول^{۲۶} و بیس آبلن^{۲۷} می‌باشد و سزکوئی‌توزن^{۲۸} که از دسته سزکوئی‌ترین‌ها می‌باشد (۱۱، ۱۲).

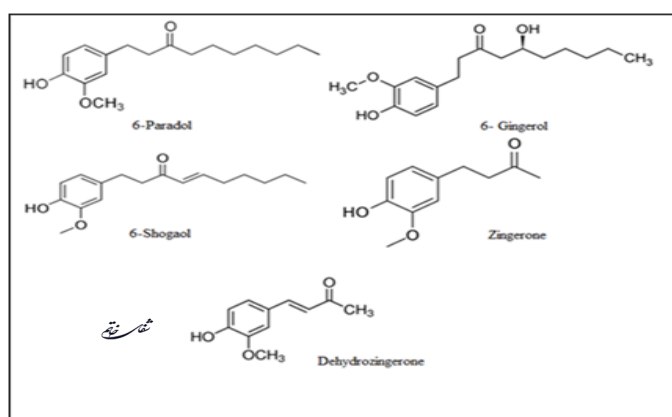
اثرات زنجبیل بر پارکینسون

پارکینسون^{۲۹} یکی از رایج‌ترین اختلالات عصبی وابسته به سن می‌باشد. گزارش شده است که افراد دارای سن ۶۰ تا ۸۵ سال، ۵ برابر بیشتر از سایرین در معرض این بیماری هستند (۱۹). ویژگی‌های اصلی پاتولوژیک PD شامل دژنراسیون پیشرونده نورون‌های DA^{۳۰} و محتویات سیتوپلاسمی اجسام لویی از طریق تجمع پروتئین‌های آلفا سینوکلین در مغز میانی است (۲۰). با افزایش سن، تجمع نقص‌های DNA و پروتئین‌های وابسته، از بین رفتن نورون‌های DA را از طریق افزایش تجمع سمی آلفا سینوکلین و اختلال عملکرد میتوکندری در

از ساقه برگدار آن است و گل‌های آن به صورت سنبله دوکی شکل بوده و هر گل از برگچه‌های نازک به رنگ زرد متمایل به سبز پوشیده شده است. میوه زنجبیل کپسولی شکل و دارای دانه‌های کوچک با پوشش کاذب تیره رنگ و بوی مطبوع است. پودر حاصل از ریزوم زنجبیل رنگی سفید متمایل به زرد و طعمی تند دارد که حاوی سلول‌های پارانشیمی با دیواره نازک و گرانول‌های نشاسته‌ای می‌باشد. آوندهای آبکش شکل نردبانی، مشبک و مارپیچی دارند و حاوی رنگدانه‌های تیره با قطرات اولئورزین و سلول‌های روغنی و سلول‌های رزین به صورت پراکنده در پارانشیم گیاه هستند (۱۰).

ترکیبات زنجبیل

تاکنون بیش از ۴۰۰ نوع ماده از جمله کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، ترپن‌ها و ترکیبات فنلی در زنجبیل شناسایی شده است (۴). از نظر شیمیایی، مواد تشکیل دهنده زنجبیل به ترکیبات تند و طعم دهنده تقسیم می‌شوند. ترکیباتی مانند: جینجرول^{۱۵}، شوگائول^{۱۶}، زینجرون^{۱۷}، گینجردیول^{۱۸}، جینگردی‌اون^{۱۹} و کاپسیسین^{۲۰} مواد تند موجود در زنجبیل شناسایی شده‌اند. ترکیبات غیر فرار تند، مانند: zingerone، shogaols، gingerols و پارادول^{۲۱} مهم‌ترین ترکیبات دارویی زنجبیل به شمار می‌روند (۱۰). شکل شماره ۱ برخی از ترکیبات مهم موجود در گیاه زنجبیل را نشان می‌دهد. ۶-جینجرول مهم‌ترین ترکیب تند در زنجبیل تازه با خواص بیولوژیکی مختلف است و در بهبود یا پیشگیری از بیماری‌های مزمن در نمونه‌های انسانی و حیوانی و همچنین درمان سرطان سینه موثر



تصویر ۱- برخی از ترکیبات مهم گیاه زنجبیل

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 زنجبیل با افزایش سطح هیپوکامپ فاکتور رشد عصبی^{۳۷}، که باعث فعال سازی کینازهای تنظیم شده سیگنال خارج سلولی (ERK) و پروتئین متصل شونده به عناصر پاسخ دهنده به CAMP (CREB) می‌شود منجر به افزایش سیناپتوز می‌شود (۲۸). به طور کلی، زنجبیل اثرات ضد آلزایمری و ضد زوال عقل را با تنظیم اختلال حافظه ناشی از پلاک $A\beta^{38}$ و اختلال عملکرد حافظه و مرگ سلول‌های عصبی ناشی از $A\beta^{39}$ ، فراموشی وابسته به استیل کولین، اختلال حافظه ناشی از مواد مخدر و تغییرات پاتولوژیک را با افزایش عملکرد شناختی نشان داد. زنجبیل ممکن است یک منبع خوب برای تقویت حافظه و همچنین منبع درمانی برای آلزایمر باشد (۲۹). تولید رادیکال‌های آزاد یا گونه‌های اکسیژن فعال (ROS^{40}) در طی متابولیسم و سایر فعالیت‌های فراتر از ظرفیت آنتی اکسیدانی یک سیستم بیولوژیکی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۰) که در بیماری‌های قلبی، بیماری‌های تخریب‌کننده عصب، سرطان و در روند پیری نقش دارد (۳۱). آسیب اکسیداتیو در ایجاد بیماری‌های دژنراتیو مزمن و وابسته 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 اکسیدان‌های شیمیایی جزء متابولیت‌های ثانویه گیاهان می‌باشند (۳۴). کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها، اسیدهای سینامیک، بنزویک اسیدها، اسید فولیک، اسید اسکوربیک، توکوفرول‌ها و توکوترینول‌ها از جمله آنتی اکسیدان‌هایی هستند که گیاهان برای تامین نیازهای خود تولید می‌کنند (۳۵). زنجبیل حاوی تعدادی آنتی اکسیدان مانند: بتاکاروتن، اسید اسکوربیک، ترپنوئیدها، آلکالوئیدها و پلی فنول‌ها مانند: فلاونوئیدها، گلیکوزیدهای فلاون و روتین است. از طرف دیگر زنجبیل 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 زنجبیل فقط به

^{31}SN (جسم سیاه) تسریع 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 اتواکسیداتیو است، درمان لوودوپا برای چند سال باعث بروز عوارض جانبی شدید، از جمله ضعف در حرکت و دیسکینزی ناشی از لوودوپا^{۳۶} و همچنین آسیب‌های عصبی DA می‌شود (۲۳). پژوهش‌ها نشان داده است که زنجبیل از طریق مهار فعال سازی میکروگلیاها و آزاد کردن سیتوکین ضدالتهابی، فعالیت ضدالتهابی عصبی را نشان می‌دهد. زنجبیل همچنین سطوح اسید میکروریبونوکلئیک (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 زنجبیل، در نمونه های PD مورد بررسی قرار گرفته‌اند. 6-shogaol اختلال حرکتی ناشی از $^{37}MPTP$ و تغییرات پاتولوژیک، از جمله آسیب‌های نورون DA و گلیوز همراه با افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی و شیمیایی مهار می‌کند (۲۴). 6-shogaol همچنین باعث کاهش مرگ و میر سلول آپوپتوتیک و تجمع ROS و همچنین انتقال مجدد نوکلئیک $^{38}NRF2$ در برابر سمیت عصبی 6-OHDA^{۳۹} در سلول‌های PC12 شد (۲۵). Zingerone باعث فعال شدن ^{40}ERK و بیان انتقال و زیکولی مونوآمین می‌شود که منجر به کاهش آسیب نیگروتیک ناشی از MPTP شد (۲۶). به طور کلی، زنجبیل و ترکیبات آن از طریق تنظیم میزان استرس اکسیداتیو و عارضه التهابی باعث کاهش وضعیت PD ناشی از نوروتوکسین‌ها می‌شود. همچنین بیان می‌شود که زنجبیل ممکن است سبب بقای نورون‌های DA باشد.

اثرات زنجبیل بر تقویت حافظه

همراه با افزایش سن، کاهش عملکرد شناختی ناشی از پیری به‌عنوان یک مرحله مقدماتی زوال عقل محسوب می‌شود که بر کیفیت زندگی افراد مسن تأثیر می‌گذارد (۲۷). بر اساس گزارشی فعالیت حافظه و عملکرد شناختی زنان میانسال را پس از تزریق خوراکی عصاره زنجبیل ارزیابی کردند نتایج نشان داد که درمان زنجبیل 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

درمان با زنجبیل 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 پاک‌کننده‌های ROS امیدوارکننده‌تر به نظر می‌رسد (۵۲). بنابراین، زنجبیل می‌تواند منبعی برای فعال کردن آنزیم‌های مهارکننده ROS، SOD، CAT و GPx باشد. همچنین سه ترکیب زنجبیل در مدل‌های حیوانی سکنه مغزی موثر بود. ۶-شوگائول نقص‌های رفتاری و سکنه مغزی ناشی از MCAO را از طریق تغییرات پایین دست استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و سیگنالینگ سلول MAPKs از طریق مهار $^{12}\text{CysLTIR}$ کاهش می‌دهد (۵۳). نتایج مشابهی در مدل سکنه مغزی در مطالعه دیگری ناشی از انسداد شریاها کاروتید مشترک دو طرفه^{۴۳} 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 واقعیت را که زنجبیل دارای پتانسیل درمانی در سکنه مغزی است تایید می‌کند، به دلیل تأثیر آن در کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و آپوپتوز این نتیجه حاکی از آن است که زنجبیل و اجزای فعال آن ممکن است نقایص رفتاری ناشی از سکنه مغزی و آسیب مغزی را کنترل کنند.

اثرات زنجبیل بر میگردن

میگردن، شایع‌ترین شکل سردرد 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 (۵۵، ۵۴). علیرغم پیشرفت‌هایی که در زمینه درمان میگردن صورت گرفته و بیماران فرصت‌های بیشتری برای انتخاب داروهای خاص و موثرتر دارند، بسیاری از بیماران ترجیح می‌دهند به جای داروهای شیمیایی دارای عوارض جانبی، از جمله علائم گوارشی و بی‌اشتهایی، سردرد را از طریق داروی مکمل و جایگزین تسکین دهند (۵۷، ۵۶). در پژوهشی اثرات سوماتریپتان به عنوان یک داروی معمول و کپسول‌های زنجبیل را بر درد و شدت حملات میگردن 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 زنجبیل در مقایسه با گروه تحت درمان با سوماتریپتان عوارض جانبی کمتری داشتند (۵۸). علاوه بر این، اثرات ضد استفراغ زنجبیل ممکن است علائم حالت تهوع ناشی از میگردن حاد را کاهش دهد (۱۸). این نتایج نشان می‌دهد که زنجبیل

ریزوم‌ها محدود شده بود که گزارش شده است دارای خواص بازدارندگی تیروزیناز می‌باشد (۳۶، ۳۷). اخیراً محصولات آرایشی روشن‌کننده پوست از ریزوم‌های زنجبیل تولید شده است (۳۸). اگرچه از برگ‌های گونه‌های زنجبیل به عنوان طعم دهنده مواد غذایی و در طب سنتی استفاده می‌شود، اما تحقیقات کافی در مورد خواص آنتی‌اکسیدانی و مهارکنندگی تیروزیناز انجام نشده است. آنتی‌اکسیدان‌ها به دلیل تفاوت در نحوه عملکرد، در روند اکسیداسیون لیپید در مراحل مختلف تأثیر می‌گذارند. ترکیبات پلی فنولی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی شناخته شده‌ای هستند و احتمالاً فعالیت عصاره‌ها به دلیل وجود این ترکیبات است (۳۵، ۳۹-۴۱). اعتقاد بر این است که این فعالیت آنتی‌اکسیدانی عمدتاً به دلیل خاصیت ردوکس آن‌ها است که نقش مهمی در جذب و خنثی سازی رادیکال‌های آزاد، فرو نشانیدن 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 پاک‌کننده رادیکال‌های آزاد و به عنوان القاکننده تمایز و آپوپتوز در سرطان خون، سرطان ریه و سلول‌های آدنوکارسینوما روده بزرگ و همچنین در سلول‌های لنفوسیت طبیعی گزارش شد (۴۴).

اثرات زنجبیل بر سکنه مغزی

میزان بروز و عواقب سکنه مغزی با افزایش سن افزایش می‌یابد، گزارشات نشان دادند که بیش از ۸۰ درصد سکنه‌های 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 سکنه تولید نمی‌شوند (۴۶). سکنه مغزی در پیری مغز به دلیل از دست رفتن و کاهش عملکرد سلول‌های پشتیبانی‌کننده مغز مانند آستروسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال است (۴۷). دو مطالعه مستقل به بررسی پتانسیل دارویی زنجبیل پرداخته و اثرات ترمیمی زنجبیل را در انسداد شریان مغز میانی^{۴۱} بدلیل از دست دادن حافظه و سکنه مغزی نشان داده است (۴۹، ۴۸). MCAO یک مدل حیوانی است که معمولاً برای سکنه 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 آنتی اکسیدان مانند SOD، CAT و GPx در هیپوکامپ پس از

⁴¹ Middle Cerebral Artery Occlusion (MCAO)

⁴² Cysteinyl Leukotriene Receptor 1

⁴³ Bilateral Common Carotid Artery Occlusion (BCCAO)

اثرات زنجبیل بر MS

مولتیپل اسکلروزیس^{۴۷} یک بیماری خود ایمنی 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 دمیالینه شدن همراه است و از دست دادن آکسون می‌باشد (۶۹). پس از آسیب، سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت‌ها که در پارانشیم قرار دارند به طور مداوم الیگودندروسیت‌های میلین کننده تولید می‌کنند (۷۱-۶۹). علاوه بر این، با توجه به توانایی سلول‌های بنیادی عصبی برای تمایز به سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت‌ها، 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 (۷۴، ۷۳). در این میان ظرفیت ضد التهابی زنجبیل دلیل مصرف آن توسط بیماران MS است (۷۵). جینجرول‌ها و مشتقات کم آب آن (شوگائول‌ها)، اجزای اصلی زنجبیل هستند که دارای اثرات ضد التهابی می‌باشند (۸). اثرات ضد التهابی ۶- شوگائول با مهار بیان سنتاز الفاککننده نیتریک اکس (iNOS) و سیکلواکسیژناز 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 زنجبیل است که در زنجبیل تازه دارای اثر ضد التهابی می‌باشد (۶۳). اثرات مثبت زنجبیل 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 زنجبیل صورت گرفته می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که زنجبیل گیاهی با اثرات جانبی بسیار اندک و جز گیاهان دارویی امن شناخته است. با توجه به گزارشات اعلام شده از سوی محققین، زنجبیل 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 اثرات جانبی در مقایسه با داروهای معمولی بهبود بخشد.

اثرات نوروپاتولوژی زنجبیل

اختلالات عصبی مرتبط با سن^{۴۴} شامل انواع بیماری‌های تخریب کننده عصبی^{۴۵} مانند بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون و همچنین سایر ANDs مانند میگرن و صرع است. اثرات نوروپاتولوژی زنجبیل که معمولاً در ANDs مشاهده می‌شود، از جمله استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری، التهاب عصبی مزمن و مرگ سلولی آپوپتوتیک، که می‌تواند به طور مستقیم به شروع و پیشرفت بیماری منجر شود، مورد بررسی قرار گرفته است (۶۰، ۵۹). افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی به دلیل پیری مغز باعث تحریک اختلال عملکرد میتوکندری و آسیب آپوپتوتیک در سلول‌های عصبی CNS می‌شود (۶۲، ۶۱). همچنین شواهد نشان می‌دهد که عصاره زنجبیل دارای اثر ضد التهابی عصبی در بیماری‌های مرتبط با ANDs است. درمان با عصاره زنجبیل بیان سیتوکین‌های پیش التهابی و NF- κ B^{۴۶} را در میکروگلیای BV2 تحریک شده با لیپوپلی ساکارید (LPS) تنظیم کرد (۶۳). گزارش شده است که عصاره زنجبیل دارای اثر محافظت نورونی در برابر انسفالوپاتی دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین همراه با استرس اکسیداتیو و گلیوز در موش صحرایی است (۶۴). زنجبیل همچنین از طریق افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدان درونی، از جمله SOD، CAT و GPx، استرس اکسیداتیو ناشی از سموم دفع آفات مانند lindane و dichlorvos را مهار می‌کند (۶۵). به طور کلی، زنجبیل پتانسیل تنظیم شرایط پاتولوژیک مرتبط با ANDs و یک درمان مکمل برای ANDs را دارد. زنجبیل نه تنها در مدل‌های AND بلکه در شرایط پاتولوژیک مرتبط با ANDs نیز از نظر کارایی درمانی تأیید شده است. با کنترل پاتوژنز ANDs ها علائم خاص بیماری و تغییرات پاتولوژیک را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، ترکیبات فعال مشتق از زنجبیل، از جمله: ۶- جینجرول، ۶- شوگائول، جینجرون، دهیدرو جینجرون 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 زنجبیل 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).

⁴⁴ Age-related Neurological Disorders (ANDs)

⁴⁵ Neurodegenerative Diseases (NDDs)

⁴⁶ Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer of Activated B Cells

⁴⁷ Multiple Sclerosis (MS)

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

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

منابع

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, Kajkollah 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: 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- κ B activity and interleukin-1 β 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. Kleinschnitz 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. *Cephalalgia*. 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 (LipiGesc™ 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-Kholy 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, Nicolajsen 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.