

Dominika Łażewska, Kinga Miętkiewska, *Elżbieta Studzińska-Sroka

Imbir lekarski – roślina o właściwościach neuroochronnych

Ginger – a plant with neuroprotective properties

Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu: dr hab. n. farm. Judyta Cielecka-Piontek, prof. UM

SUMMARY

Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) is a perennial belonging to Zingiberaceae family. Primary place of occurrence was Asia, but nowadays it is grown in many regions of subtropical zone. The raw material used in medicine is a rhizome and oil obtained from it. Chemical compounds responsible for pharmacological activity are mainly sesquiterpene alcohols, gingerols and shogaols. Among beneficial properties of ginger we can list: promoting salivation, stimulating secretion of gastric juice and bile, reducing cholesterol level, improving immunity, activating peristalsis of the intestines and antioxidative, antibacterial, antiviral, anticoagulant and anti-inflammatory properties. Confirmed indications are loss of appetite, dyspepsia and motion sickness. In this paper we described scientific reports considering potential neuroprotective activity of ginger, which can be used in treatment of neurodegenerative disorders as Alzheimer's disease. We presented the results of *in vitro* and *in vivo* studies. The article contains information on the safety of products from *Z. officinale*.

Keywords: neurodegenerative diseases, ginger extract, chemical composition, pharmacological activity, ginger oil

STRESZCZENIE

Imbir lekarski (*Zingiber officinale* Rosc.) jest byliną należącą do rodziny Imbirowatych (Zingiberaceae). Pierwotnym miejscem jego występowania była Azja, natomiast aktualnie uprawiany jest w wielu rejonach strefy podzwrotnikowej. Surowcem wykorzystywanym w lecznictwie jest kłącze oraz pozyskiwany z niego olejek. Związkami odpowiedzialnymi za działanie farmakologiczne imbiru są m.in. alkohole seskwiterpenowe, gingerole i szogaole. Wśród korzystnych właściwości imbiru wymienić można: wzmaganie wydzielania śliny, soku żołądkowego i żółci, jak również działanie przeciwtulenające, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwwagregacyjne, przeciwzapalne, obniżające poziom cholesterolu we krwi, stymulujące odporność oraz wzmagające perystaltykę jelit. Potwierdzonymi wskazaniami do stosowania tej rośliny są: brak apetytu, dolegliwości dyspeptyczne oraz choroba lokomocyjna. W niniejszej pracy opisano doniesienia naukowe dotyczące potencjalnego działania neuroochronnego imbiru, co może zostać wykorzystane w leczeniu choroby neurodegeneracyjnej, jaką jest choroba Alzheimerera. W artykule przedstawiono wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo*, zawarto także informacje na temat bezpieczeństwa stosowania *Z. officinale*.

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, ekstrakt z imbiru, skład chemiczny, właściwości farmakologiczne, olejek z imbiru

Wprowadzenie

Choroba Alzheimerera jest uznawana za najczęstszą przyczynę zaburzeń otępiennych wieku podeszłego. Jest chorobą zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego, cechującą się postępującym zanikiem pamięci i funkcji poznawczych, zaburzeniami zachowania i nastroju, takimi jak: nerwowość, apatia, depresja, psychozy oraz w późnym stadium choroby miokloniami i innymi zaburzeniami neurologicznymi (1). Wśród neuropatologicznych oznak choroby wymienia się: obniżenie liczby neuronów, gromadzenie się zewnątrzkomórkowych złogów amyloidu oraz

wewnątrzkomórkowych splotów neurofibrylarnych. Dodatkowymi czynnikami wpływającymi na rozwój choroby są patologiczne formy presenilin (ważne białka mające znaczenie w procesie degradacji proteolitycznej białka prekursorowego amyloidu i w odkładaniu złogów β -amyloidu ($A\beta$)) oraz apolipoproteiny E (2).

Mimo coraz większej wiedzy na temat chorób neurodegeneracyjnych i licznych hipotez, do tej pory nie jest znana pierwotna przyczyna choroby Alzheimerera. Fizjologicznie białko prekursora amyloidu β (APP) wchodzi w skład błony komórkowej neuronu

i przypuszcza się, że wykazuje funkcję ochronną i neurotroficzną oraz bierze udział w transporcie aksonalnym, a prawidłowo działająca α -sekretaza rozkłada białko na rozpuszczalne fragmenty niezaburzające działania komórek. W sytuacji, gdy przeważają nieprawidłowe reakcje enzymatyczne z udziałem β - i γ -sekretaz, APP ulega proteolizie do hydrofobowych peptydów A β , spośród których A β 42 jest uważany za peptyd odgrywający główną rolę w tworzeniu patologicznych blaszek amyloidowych (1, 2). Uważa się też, że mutacje w genach presenilin mogą mieć znaczny udział w powstawaniu hydrofobowych postaci β -amyloidu, ponieważ preseniliny wchodziły w skład γ -sekretazy i odpowiadają za jej aktywność enzymatyczną (1). W obecności nierozpuszczalnego β -amyloidu oraz w przypadku wystąpienia mutacji genu *MAPT* (ang. *microtubule-associated protein tau*) dochodzi również do wzmożonej fosforylacji białka *tau*, które odkłada się w formie podwójnych, helikalnych włókien. Tworzące się sploty białkowe prowadzą do upośledzenia funkcji mikrotubul, zniszczenia cytoszkieletu neuronu, zaburzenia transportu wewnątrzaksonalnego, a w konsekwencji do obumarcia komórki (1).

Jako jedyne pewne uwarunkowanie genetyczne związane z nasileniem procesu amyloidogenezy wskazuje się gen dla apolipoproteiny E (ApoE), a konkretnie izoformę ϵ 4 (1). Odmiany ϵ 2 i ϵ 3 pełnią korzystną rolę, regulując metabolizm i rozmieszczenie cholesterolu w błonach komórkowych komórek nerwowych, natomiast obecność drugiej kopii allelu ApoE4 zwiększa ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera aż 16-krotnie (2).

Od pewnego czasu zwraca się również uwagę na znaczenie układu immunologicznego w patogenezie choroby. U osób w wieku podeszłym funkcjonalność układu odpornościowego spada, a obecność patologicznie zmienionych białek oraz uszkodzeń w obrębie mózgu może wzmacniać odpowiedź immunologiczną. Skutkiem nadmiernego uwalniania mediatorów stanu zapalnego jest uszkodzenie bariery krew-mózg i napływ do mózgu komórek układu odpornościowego z krwi obwodowej (2).

Obecnie w terapii choroby Alzheimera stosuje się wyłącznie leczenie objawowe. Lekami zarejestrowanymi są inhibitory acetylocholin esterazy, takie jak: donepezyl i rywastygmina oraz antagonistą receptora NMDA (receptora dla glutaminianu selektywnie aktywowanego przez kwas N-metylo-D-asparaginowy) – memantyna, dodatkowo zapobiegawczo zaleca się ekstrakty z *Ginkgo biloba*. Pojawiają się też doniesienia o możliwym wykorzystaniu substancji o działaniu hamującym wzmożone wydzielanie reaktywnych form

tlenku, tlenku azotu oraz cytokin w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych (2).

Dane wskazują, że choroba Alzheimera stanowi ważny problem zdrowotny obecnego społeczeństwa i jest najczęściej występującym rodzajem otępienia. Ocenia się, że zapada na nią 5% ludzi po 65. roku życia i nawet ponad 30% 85-latków (3). Z uwagi na niewielkie możliwości leczenia tego typu zwyrodnienia układu nerwowego, coraz częściej prowadzone są badania nad innymi środkami wspomagającymi terapię, w tym pochodzenia roślinnego. Jednym z surowców roślinnych, na temat którego pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia naukowe o możliwym zastosowaniu w leczeniu choroby Alzheimera, jest kłącze imbiru. Badania w tym zakresie zostaną omówione poniżej.

Charakterystyka gatunku

Rys historyczny

Imbir lekarski (*Zingiber officinale* Rosc.), należący do rodziny imbirowatych (*Zingiberaceae*), jest rośliną pochodzącą z tropikalnych rejonów południowo-wschodniej Azji, obecnie niespotykaną w stanie dzikim. Od czasów starożytnych uprawiany jest w Indiach i Chinach, aktualnie również na innych obszarach strefy podzwrotnikowej. Spowodowało to powstanie nowych chemotypów różniących się jakością i walorami smakowymi, z których za najlepszy uważa się słodki i aromatyczny imbir z Jamajki. Innymi cenniejszymi odmianami są te pochodzące z Australii i Azji Południowej (Bangladesz), natomiast imbir z zachodniej Afryki cieszy się najmniejszym uznaniem (4, 5).

Imbir trafił do Europy jako jeden z pierwszych tzw. korzeni wschodnich. Wzmianki o nim pojawiają się już w XI-wiecznych anglosaskich księgach weterynaryjnych. Za czasów Henryka VIII imbir był ponadto wymieniany jako jeden z ważniejszych składników lekarstwa przeciw „zarazie morowej” (5).

Obecnie imbir jest coraz częściej używany jako przyprawa, nie należy jednak zapominać o licznych właściwościach farmakologicznych rośliny. W medycynie ludowej uważany jest za środek wiatropędny, wykrztuśny i ściągający. Według medycyny chińskiej imbir może być stosowany w łagodzeniu przeziębień, mdłości i duszności, natomiast medycyna indyjska wskazuje na zastosowanie rośliny w leczeniu zapalenia gardła i anoreksji (6). Ponadto od wieków imbir używany był w medycynie ajurwedyjskiej w celu zapobiegania migrenom, co zostało potwierdzone badaniami naukowymi (4).

Wśród korzystnych działań imbiru wymienić można: wzmacnianie wydzielania śliny, soku żołądkowego

i żółci, działanie przeciwutleniające, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwapagacyjne, przeciwzapalne, obniżające poziom cholesterolu we krwi, stymulujące odporność, wzmagające perystaltykę jelit. Potwierdzonymi wskazaniami do stosowania kłącza imbiru są: brak apetytu, dolegliwości dyspeptyczne, szczególnie te związane z niedokwasotą, oraz choroba lokomocyjna, w której imbir łagodzi zawroty głowy, mdłości i wymioty (6). Surowiec można stosować w różnych postaciach, zarówno wysuszony, jak i świeży. Najpopularniejsza jest forma kapsułek zawierających suszone sproszkowane kłącze, jednak w zielarniach i aptekach można spotkać również różne herbaty, standaryzowane ekstrakty suche i płynne oraz tabletki do żucia (6).

Morfologia

Imbir lekarski ma grube, poziome kłącze, podzielone na bulwiaste człony. Nad ziemią występuje kilka wysokich do 1 m pędów, przypominających w pokroju pędy trzciny. Pędy są pokryte długimi, całobrzegimi, lancetowatymi liśćmi, ułożonymi w sposób naprzemianległy. Pędy kwiatowe pokryte drobnymi liśćmi łuskowatymi osiągają wysokość do 25 cm. Kwiaty imbiru lekarskiego są grzbieciste, o trzech żółtawo-pomarańczowych płatkach, z dodatkową fioletową strukturą wargową. Uprawny imbir nie zawiązuje kwiatów (5, 7, 8).

Związki biologicznie aktywne

Surowcem farmakopealnym (FP XI) jest wysuszone, całe lub rozdrobnione kłącze imbiru (*Zingiberis rhizoma*), natomiast w celach leczniczych wykorzystuje się również otrzymany z niego olejek eteryczny (*Oleum Zingiberis*). Olejek (zawartość w surowcu wynosi od 1 do 4%), destylowany z parą wodną, zawiera złożoną mieszaninę związków, składającą się przede wszystkim z terpenoidów. Głównymi składnikami olejku są seskwiterpeny: α -zingiberen (20-30%), zingiberol (ar-kurkumen) (6-19%), β -seskwifelandren (7-12%) oraz β -bisabolen (5-12%), a także α -farneszan i w mniejszej ilości monoterypeny: kamfen, β -felandren, cyneol, geraniol, kurkumen, cytral, terpineol i borneol (7, 9).

Skład olejku lotnego zależy od pochodzenia i chemotypu surowca (4). W niektórych odmianach imbiru głównymi składnikami olejku są: kamfen i β -bisabolen (9). Imbir australijski zawiera w olejku przede wszystkim monoterypeny, m.in. cytral. Imbir japoński, powszechnie wykorzystywany w medycynie chińskiej, zawiera diterpeny, natomiast olejek destylowany z imbiru wietnamskiego jest bogaty głównie w utlenione monoterypeny. Dowiedziono również,

że zawartość zingiberolu, jednego z głównych składników seskwiterpenowych, zwiększa się kosztem β -seskwifelandrenu i zingiberenu w trakcie przechowywania surowca (9).

Głównymi związkami warunkującymi charakterystyczny, ostry smak kłącza imbiru są gingerole (4-7,5% w surowcu). Gingerole to różnorodna grupa związków o budowie fenolowej, mająca łańcuchy boczne o różnej długości. Dominującym związkiem jest 6-gingerol, w mniejszych ilościach w surowcu są obecne również gingerole o różnej długości łańcucha (8- czy 10-gingerol). W trakcie procesu suszenia dochodzi do procesu dehydratacji gingeroli, w wyniku czego powstają szogaole. Związki te charakteryzują się ostrzejszym smakiem. Do innych związków o ostrym smaku zawartych w imbirze należą m.in. gingediole czy gingerdiony (9). W surowcu występują również: skrobia (ok. 20%), białka (10%), tłuszcze (10%) i kwasy organiczne (5, 9).

Właściwości neuroochronne

Badania *in vitro*

Działanie neuroochronne ekstraktów z *Z. officinale* zostało wykazane w badaniu na szczyrkach komórkach guza chromochłonnego PC12 oraz komórkach nerwowych hipokampu pozyskanych od 18-dniowych płodów szczyrkach. Ekstrakty metanolowe i chloroformowe z 27 wybranych roślin oceniano pod kątem właściwości ochronnych wobec β -amyloidu, wykonując testy MTT (redukcji enzymatycznej bromku 3-(4,5-dimetylotiazol-2-yl-2,5-difenylotetrazoliowego)) oraz LDH (dehydrogenazy mleczanowej). W teście MTT komórki inkubowano z β -amyloidem (w stężeniu 1 $\mu\text{g/ml}$ dla komórek PC12 i 3 $\mu\text{g/ml}$ dla komórek nerwowych) oraz ekstraktami z 27 surowców w stężeniach 5, 10, 25, 50, 100, 150 $\mu\text{g/ml}$ przez 24 godziny. Otrzymane wyniki wskazywały, że spośród 27 badanych roślin ekstrakty z imbiru najsilniej ochraniały komórki przed uszkodzeniami spowodowanymi β -amyloidem ($\text{EC}_{50} = 18-19 \mu\text{g/ml}$ dla ekstraktu chloroformowego oraz $\text{EC}_{50} = 34-40 \mu\text{g/ml}$ dla ekstraktu metanolowego). Podobne wyniki uzyskał tylko dla ekstraktu z *Curcuma aromatica* (odpowiednio $\text{EC}_{50} = 22-23 \mu\text{g/ml}$ i $\text{EC}_{50} = 46-53 \mu\text{g/ml}$), natomiast pozostałe badane ekstrakty miały znacznie słabszą aktywność ($\text{EC}_{50} \geq 78$) lub w ogóle nie wykazywały właściwości neuroochronnych (10).

Test LDH również potwierdził korzystny wpływ imbiru na żywotność komórek PC12 i komórek nerwowych. Badaniom poddano te same ekstrakty co w teście MTT. Ekstrakty dodawano do hodowli komórek w stężeniu 20 $\mu\text{g/ml}$, natomiast roztwór

β -amyloidu w stężeniu 5 $\mu\text{g/ml}$. Wyniki badań potwierdziły ochronne właściwości imbiru przed toksycznym działaniem β -amyloidu, które było najsilniejsze spośród badanych roślin. Wyniki były zbliżone do otrzymanych dla próby kontrolnej bez dodatku β -amyloidu, co sugerowało wysoką aktywność neuroochronną (10).

Podobnie obiecujący efekt uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Na i wsp. (11). W eksperymencie mysie komórki hipokampu HT22 poddane zostały działaniu roztworu 6-szogaolu o stężeniu 10 μM i roztworu β -amyloidu o stężeniu 5 μM , a następnie przeprowadzono test MTT. Wykazano, że żywotność komórek poddanych działaniu ekstraktu jest znacząco wyższa od zaobserwowanej w próbie kontrolnej z β -amyloidem (5 μM) i bez dodatku 6-szogaolu. Test LDH również potwierdził spadek cytotoksyczności β -amyloidu w próbkach zawierających 6-szogaol (10 μM).

6-szogaol – jeden z głównych związków aktywnych farmakologicznie w kłączu imbiru – został przebadany pod kątem właściwości zmniejszających powstawanie blaszek amyloidowych. Przeprowadzono badanie oceniające zdolność tego związku do aktywacji SORL1 – receptora powiązanego z ApoE i lipoproteinami o niskiej gęstości, który bierze udział w zmniejszaniu akumulacji β -amyloidu i którego gen jest jednym z czynników odpowiadających za rozwój choroby Alzheimera. Do mysich komórek hipokampu HT22 dodano roztwory 6-szogaolu w stężeniach 1, 5, 10 i 20 μM , a następnie sprawdzano ekspresję genu po 12, 24 i 48 godzinach od podania związku. Wykazano, że 6-szogaol zwiększa ekspresję SORL1, przy czym efekt ten zależny był od zastosowanej dawki – wraz ze wzrostem użytego stężenia nasilała się ekspresja genu. Ponadto stwierdzono, iż najlepsze wyniki uzyskano po 24-godzinnej inkubacji w dawkach 10 i 20 μM (11).

Oceniono także poziom β -amyloidu w mysich komórkach hipokampu HT22, do których dodano 6-szogaol (10 μM), a następnie β -amyloid (5 μM). Po analizie wykazano, że poziom β -amyloidu zmniejszył się znacząco w porównaniu z komórkami potraktowanymi tylko β -amyloidem. Ponadto w teście oceniającym agregację β -amyloidu okazało się, że 6-szogaol hamuje agregację wspomnianego szkodliwego białka w podobnym stopniu, jak moryna i czerwień fenolowa użyte jako kontrole pozytywne (12).

Biorąc pod uwagę, że β -sekretraza, APP- β i β -amyloid są elementami ścieżki amyloidogennej, 6-szogaol (jako ich inhibitor) może być obiecującym związkiem chemicznym w zapobieganiu oraz leczeniu wczesnego stadium choroby Alzheimera.

Przeprowadzono badanie mające na celu sprawdzenie wpływu imbiru na enzym acetylocholinesterazę (AChE). Ponieważ w przebiegu choroby Alzheimera obserwuje się obniżony poziom acetylocholino, leki hamujące AChE są obecnie stosowane w leczeniu objawowym tej choroby. W eksperymencie badano wodne ekstrakty dwóch odmian imbiru – białego (*Z. officinale* var. Roscoe) i czerwonego (*Z. officinale* var. Rubra) w stężeniach 2,71; 4,06; 5,41 i 6,76 mg/ml. Wykazano, że ekstrakty obu odmian istotnie hamują aktywność AChE, a efekt wzrasta wraz ze wzrostem stężenia. Stwierdzono, że biały imbir ($\text{IC}_{50} = 2,86$ mg/ml) jest silniejszym inhibitorem AChE niż odmiana czerwona ($\text{IC}_{50} = 3,03$ mg/ml). Zbadano też próby zawierające ekstrakty z obu odmian w różnych proporcjach (3:1, 1:1 i 1:3). Zaobserwowano synergizm działania białego i czerwonego imbiru, przy czym silniejsze właściwości hamujące AChE odnotowano w mieszaninie ekstraktów zawierającej przewagę wyciągu z imbiru czerwonego. Prawdopodobnie wynika to z obecności w imbirze czerwonym terpenoidów i tanin – potencjalnych inhibitorów enzymatycznych, których brak w odmianie białej (13).

W celu oceny działania imbiru na procesy zapalne, będące istotnym elementem patogenezy choroby Alzheimera, przeprowadzono liczne badania. W jednym z nich sprawdzano wpływ 6-szogaolu na receptor dla leukotrienów cysteinylowych CYSLT1R oraz katepsynę B – proteazę cysteinową, które pełnią prawdopodobnie istotną rolę w rozwoju choroby Alzheimera, m.in. odkładaniu się blaszek amyloidowych. Do mysich komórek hipokampu HT22 dodano 6-szogaol (10 μM), następnie po upływie godziny rozpoczęto 24-godzinną inkubację z β -amyloidem (5 μM). Wykazano, że poziom CYSLT1R oraz katepsyny B jest istotnie niższy w porównaniu z komórkami, do których nie dodano 6-szogaolu. Podobny wynik uzyskano, gdy podczas 24-godzinnej inkubacji zamiast β -amyloidu zastosowano LTD4 – induktor receptora CYSLT1R. Zaobserwowano, że ekspresja CYSLT1R i katepsyny B w komórkach traktowanych 6-szogaolem, przed dodaniem LTD4, zmalała w znaczący sposób w porównaniu z próbą bez dodatku 6-szogaolu. Powyższe wyniki wskazują, że 6-szogaol, jako inhibitor CYSLT1R/katepsyny B, może mieć zastosowanie w leczeniu choroby Alzheimera (12).

W innym eksperymencie badano wpływ imbiru na peroksydację lipidów. Zastosowany w eksperymencie model opierał się na pomiarze poziomu jednego z produktów tego procesu – dialdehydu malonowego (MDA). Szczurze komórki mózgowe inkubowano przez godzinę w temperaturze 37°C z czynnikami wzmagającymi peroksydację lipidów –

nitroprusydkiem sodu (7 mM) lub kwasem kwiniolinowym (15 mM) oraz wodnymi ekstraktami z imbiru czerwonego lub białego (zakres 0,78-3,13 mg/ml w badaniu z nitroprusydkiem sodu i 130-310 µg/ml w badaniu z kwasem kwiniolinowym). Wyniki uzyskane w badaniu z nitroprusydkiem sodu wykazały, że zastosowane ekstrakty istotnie zmniejszały poziom MDA (o 72,51-85,32% w przypadku imbiru czerwonego i o 77,82-93,44% dla imbiru białego). Obiecujące rezultaty otrzymano również w badaniu z kwasem kwiniolinowym (obniżenie o 13,64-48,18% w przypadku imbiru czerwonego i 20,00-49,09% dla imbiru białego). Nie odnotowano znaczących różnic w hamowaniu peroksydacji lipidów pomiędzy dwoma użytymi do badania odmianami imbiru (13).

Stwierdzono także działanie przeciwutleniające w badaniu oceniającym zdolność wodnych ekstraktów z imbiru białego i czerwonego do neutralizacji wolnego rodnika ABTS (2,2'-azyno-bis-3-etylobenzotiazolino-6-sulfonianu). Otrzymane wyniki wskazują, że obie odmiany charakteryzują się właściwościami przeciwutleniającymi, przy czym czerwony imbir zmiażdża wolne rodniki znacznie efektywniej niż biały (13).

Wpływ imbiru na ekspresję cytokin i chemokin oceniano w eksperymencie z użyciem komórek linii białaczki monocytarnej THP-1, które wykazują podobne właściwości do komórek mikrogleju. Do badania zastosowano standaryzowany ekstrakt z *Z. officinale* i *Alpinia galanga*, gdzie 255 mg ekstraktu odpowiada 3000 mg suszonego kłącza *Z. officinale* i 500 mg kłącza *A. galanga*. Komórki THP-1 inkubowano z ekstraktem o stężeniu 10 µg/ml lub samym podłożem kontrolnym przez godzinę w temperaturze 37°C, po czym dodawano lipopolisacharyd (LPS), czynnik martwicy nowotworu (TNF-α), interleukinę 1β (IL-1β) lub β-amyloid (10 µg/ml) i ponownie inkubowano przez godzinę. W komórkach potraktowanych ekstraktem i aktywowanych przez czynnik martwicy nowotworu odnotowano znaczącą supresję ekspresji genu *TNF-α*, natomiast w komórkach inkubowanych z ekstraktem i IL-1β lub LPS poziom mRNA dla *TNF-α* zmniejszył się tylko częściowo. We wszystkich próbach zawierających ekstrakt zaobserwowano całkowite zahamowanie ekspresji genów *IL-1β* i *COX-2*, jednak ze względu na bardzo niski poziom ich ekspresji w próbie kontrolnej nie można jednoznacznie ocenić, czy imbir wpływa znacząco na podstawowy poziom mRNA tych genów. W eksperymencie przeprowadzonym na komórkach preinkubowanych z ekstraktem przed dodaniem β-amyloidu zaobserwowano spadek aktywności IL-1β i COX-2 oraz hamowanie ekspresji chemokin, takich jak: MIP-α, MCP-1 i IP-10 (14).

Przeciwwzpalne właściwości imbiru zweryfikowano w badaniu oceniającym wpływ obecnych w nim związków czynnych na poziomy czynników prozapalnych, jak tlenek azotu (NO), TNF-α, IL-1β i IL-6, i ekspresję mRNA indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS) oraz ścieżkę sygnałową NF-κB. W pierwszej części eksperymentu komórki mikrogleju BV22 inkubowano z lipopolisacharydem (100 ng/ml) i 7 związkami czynnymi imbiru: 6-, 8-, 10-gingerolem, 6-, 8-, 10-szogaolem lub zingeronem w stężeniach 5, 10, 20 µM przez 20 godzin. Wykazano, że z wyjątkiem zingeronu wszystkie badane związki istotnie obniżały stężenie NO, a efektywność była proporcjonalna do zastosowanej dawki. Przy stężeniu 20 µM najsilniej hamowały wytwarzanie tlenku azotu 6- i 8-szogaol (odpowiednio o 99,3 i 96,8%), pośrednio 10-gingerol (84,1%), 10-szogaol (79,9%), 8-gingerol (69,5%), a najslabiej 6-gingerol (26,2%) i zingeron (12,1%). Dla wspomnianych związków w stężeniach 20 µM oceniono również poziom enzymu iNOS (po 12-godzinnej inkubacji) oraz mRNA dla iNOS (po 6-godzinnej inkubacji). Większość badanych substancji czynnych istotnie zmniejszyła poziom ekspresji białka iNOS. Najlepszy rezultat uzyskano dla 6-szogaolu (99,8% – stopień inhibicji w stosunku do próby kontrolnej) i 8-szogaolu (97,7%), dalej uszeregowano 10-gingerol (73,5%), 10-szogaol (57,3%) i 8-gingerol (54,9%). 6-gingerol tylko nieznacznie hamował poziom ekspresji iNOS (27,4%), nie wpływając na stężenie jego mRNA, natomiast dla zingeronu nie wykazano istotnego wpływu na poziom ekspresji iNOS. Otrzymane wyniki dobrze korelowały z danymi uzyskanymi w wykonanym wcześniej teście określającym wytwarzanie NO ($r = 0,976$ dla poziomu enzymu i $r = 0,927$ dla poziomu mRNA). W dalszej części eksperymentu sprawdzano stopień hamowania wytwarzania TNF-α, IL-1β i IL-6. Indukowane lipoproteiną wydzielanie TNF-α, IL-1β i IL-6 najlepiej hamowały (przy stężeniu 20 µM) 6-szogaol (95,4; 81,0 i 96,4% inhibicji w stosunku do próby kontrolnej) i 8-szogaol (odpowiednio 89,1; 80,9 i 95,7%). 10-szogaol i 10-gingerol z podobną efektywnością zmniejszały poziom IL-6, jednak słabiej hamowały sekrecję TNF-α i IL-1β (55,9-72,1%). 8-gingerol wykazywał umiarkowaną zdolność inhibicji produkcji badanych cytokin (46,9-68,4%), 6-gingerol zmniejszał tylko poziom IL-6 (o 51,8%), natomiast zingeron nie przejawiał żadnych istotnych statystycznie właściwości inhibicyjnych. W takiej samej kolejności jak powyżej uszeregowano związki czynne imbiru po sprawdzeniu ich zdolności do hamowania ekspresji mRNA dla TNF-α, IL-1β i IL-6. Wykazano bardzo dobrą korelację pomiędzy wynikami poziomu

sekrecji cytokin i poziomu ekspresji mRNA tych czynników prozapalnych ($r = 0,976$ dla TNF- α , $0,957$ dla IL-6 i $0,931$ dla IL-1 β). Można wysnuć więc wniosek, że działanie przeciwzapalne imbiru wynika w dużej mierze z hamowania ekspresji genów czynników prozapalnych (15).

Zbadano też wpływ związków czynnych imbiru na wiązanie czynnika NF- κ B przez komórki. Wyniki pokazały, że 6- i 8-szogaol najsilniej hamowały aktywację czynnika (odpowiednio 94,4 i 92,6% w porównaniu z próbą kontrolną). Słabszy rezultat uzyskano dla 10-szogaolu, 10- i 8-gingerolu, natomiast 6-gingerol i zingeron nie wykazały istotnej statystycznie inhibicji NF- κ B (15).

Wyniki potwierdzające działanie przeciwzapalne 6-szogaolu na drodze hamowania czynników prozapalnych, z zastosowaniem mysich komórek mikrogleju (BV-2) i szczurzych pierwotnych komórek mikrogleju, uzyskano w badaniu prowadzonym przez Ha i wsp. (16). Wykazano, że tylko 6-szogaol istotnie hamuje produkcję NO indukowaną lipoproteina, a najlepszy efekt uzyskano dla stężenia $10 \mu\text{M}$. 6-szogaol w stężeniu $5 \mu\text{M}$ działał słabiej, natomiast dla stężenia $1 \mu\text{M}$ nie wykazano istotnej statystycznie inhibicji. Dodatkowo, w porównaniu z wogoniną (znanym przeciwzapalnym związkiem zawartym w *Scutellaria baicalensis*) i N-monometylo-L-argininą (inhibitorem iNOS) 6-szogaol najsilniej hamował wytwarzanie NO. Działanie to zostało potwierdzone zarówno na komórkach indukowanych LPS przed podaniem 6-szogaolu, jak i aktywowanych już po podaniu 6-szogaolu. Wyniki pokazały również, że 6-szogaol w stężeniu $10 \mu\text{M}$ znacząco zmniejszał poziom, aktywność i ekspresję iNOS w komórkach indukowanych LPS. Ponadto hamował on wytwarzanie PGE₂ w sposób zależny od dawki – najsilniejszy efekt uzyskano dla stężenia $10 \mu\text{M}$, słabszy dla $5 \mu\text{M}$, natomiast dla stężenia $1 \mu\text{M}$ nie odnotowano istotnej inhibicji. Wykazano, że 6-szogaol hamuje ekspresję COX-2 (w stężeniach 5 i $10 \mu\text{M}$ dla komórek BV-2 i w stężeniu $10 \mu\text{M}$ dla szczurzych pierwotnych komórek mikrogleju). W badaniu oceniającym wpływ 6-szogaolu na wytwarzanie IL-1 β i TNF- α odnotowano znaczące zmniejszenie poziomu tych cytokin w pierwotnych komórkach mikrogleju aktywowanych LPS po dodaniu 6-szogaolu. Otrzymane wyniki wykazały również, że 6-szogaol w stężeniu $10 \mu\text{M}$ hamuje fosforylację i rozkład I κ B – czynnika wiążącego i inaktywującego NF- κ B w indukowanych LPS pierwotnych szczurzych komórkach mikrogleju. Wykazano też, że zmniejsza on fosforylację kinaz p38 i JNK, ale nie wpływa na aktywację ERK (kinazy regulowanej

sygnałem pozakomórkowym). Wyniki te sugerują, że działanie przeciwzapalne imbiru może wynikać z hamowania różnych ścieżek sygnałowych procesu zapalnego (16).

Badania *in vivo*

Związane z wiekiem zaburzenia neurologiczne, których ryzyko pojawienia się wzrasta u osób starszych, w tym choroba Alzheimerera, są zaburzeniami wieloczynnikowymi. Choroby neurodegeneracyjne charakteryzują się typowymi zmianami neuropatologicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym, takimi jak: fałdowanie białek, stres oksydacyjny czy zapalenia neurologiczne (17). W celu potwierdzenia neuroochronnego działania imbiru i zawartych w nim związków, prowadzono badania z wykorzystaniem modeli *in vivo*. Doniesienia naukowe opisują wpływ 6-szogaolu, związku o znanym działaniu przeciwzapalnym i przeciwutleniającym, na zmiany występujące w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych.

Wiele chorób neurodegeneracyjnych związanych jest z występowaniem stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym. Stanom zapalnym towarzyszy aktywacja mikrogleju, powodująca śmierć neuronów. Ha i wsp. (16) zbadali, czy 6-szogaol wpływa na aktywację mikrogleju. W tym celu indukowano u myszy przemijające niedokrwienie ogólne. W grupie zwierząt otrzymujących 6-szogaol w dawce $10,0 \text{ mg/kg}$ wykazano 48% zahamowanie aktywacji mikrogleju i 30% obniżenie śmierci komórek hipokampa CA1. Wynika z tego, że 6-szogaol hamuje aktywację mikrogleju.

Chorobom neurodegeneracyjnym, do których zalicza się chorobę Alzheimerera, towarzyszą także objawy utrudniające codzienne funkcjonowanie, takie jak zaniki pamięci, zmiany typowego zachowania czy problemy związane z funkcjami poznawczymi. W ostatnim czasie wykazano, że stosowanie imbiru może znacząco zwiększać funkcje poznawcze w przebiegu chorób neurologicznych, a także w zdrowym mózgu (18).

Potencjalne działanie imbiru, polegające na poprawie pamięci, potwierdzili Lim i wsp. (18). W tym celu ekstrakt z imbiru podawano dożylnie myszom, u których zaniki pamięci wywołano skopolaminą, oraz zdrowym osobnikom. Następnie przeprowadzono test poznawania nowych obiektów. Okazało się, że stosowanie ekstraktu z imbiru istotnie poprawiło zdolność myszy do rozpoznawania nieznanymi przedmiotów, a w konsekwencji ich pamięć i proces uczenia się. Lim i wsp. (18) podjęli również próbę wyjaśnienia podstaw biochemicznych tego

zjawiska. Aby poznać mechanizm zachodzącego procesu wzmacniania przez imbir funkcji poznawczych, skupiono się na szlakach sygnałowych kontrolowanych przez czynnik wzrostu nerwów (NGF). Jest to czynnik neurotroficzny, umożliwiający ochronę neuronów cholinergicznym, które ulegają śmierci w chorobie Alzheimera. Zapobiega także nieprawidłowemu odkładaniu blaszek amyloidowych i poprawia pamięć (19). Na podstawie testu immunoenzymatycznego wykazano, że w komórkach mysiego hipokampa poziom NGF jest w istotnym stopniu podwyższony. Ekstrakt z imbiru aktywował również ERK oraz białko CREB wiążące element odpowiedzi cyklicznej (adenozynomonofosforanu). Oznacza to, że związki zawarte w imbirze, poprzez indukowaną NGF aktywację ERK/CREB, wzmacniają procesy zapamiętywania (18).

Do podobnych wniosków doszli Huh i wsp. (20). W przeprowadzonym badaniu stwierdzili, że podawany myszom imbir osłabia upośledzenie pamięci w wywołanej płytkami amyloidu ($A\beta_{1-42}$) chorobie Alzheimera, poprzez hamowanie utraty komórek nerwowych i zaburzeń synaptycznych. Huh i wsp. (20) wykorzystali w tym celu imbir sfermentowany przy użyciu grzybów drożdżoidalnych *Schizosaccharomyces pombe*. Fermentacja imbiru miała na celu poprawę biodostępności zawartych w nim składników. Oprócz działania łagodzącego upośledzenie pamięci u myszy, którym wstrzyknięto $A\beta_{1-42}$, surowiec przywrócił prawidłowe poziomy białek pre- i postsynaptycznych, obniżone z powodu toksyczności blaszek amyloidu.

Zeng i wsp. (21) przeprowadzili badania mające na celu potwierdzenie, że tradycyjnie stosowany ekstrakt z kłącza imbiru lekarskiego zapobiega zmianom zachowania związanym z przebiegiem choroby Alzheimera. W tym celu szczurom wstrzyknięto do komór mózgowych pojedynczą dawkę β -amyloidu, a następnie przez okres 4 tygodni dostarczano przez zgłębnik chlorek glinu. Ekstrakt z kłącza imbiru lekarskiego podawano dożołądkowo. Po upływie 35 dni poddano ocenie pamięć i zdolność uczenia się zwierząt biorących udział w eksperymencie. Stwierdzono, że zaniki pamięci w grupie szczurów, którym podawano wysoką dawkę ekstraktu imbirowego, były słabiej zaznaczone niż w grupie zwierząt z niską lub średnią dawką tego ekstraktu. Co więcej, w grupie otrzymującej wysoką dawkę ekstraktu wykryto niższe stężenia czynnika jądrowego NF- κ B, interleukiny 1 β oraz mniejszą ekspresję MDA. Oznacza to, że działanie przeciwzapalne imbiru również może wywierać korzystny wpływ na przebieg chorób neurodegeneracyjnych.

Bezpieczeństwo stosowania

Działanie mutagenne i toksyczne

Właściwości mutagenne etanolowego ekstraktu z kłącza imbiru, jak również gingerolu i szogaolu, zostały zbadane w teście Ames na szczepach *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98 oraz TA1538. Otrzymane wyniki wskazują, że badane substancje wykazywały działanie mutagenne na szczepy TA100 i TA1535 jedynie w przypadku zastosowania aktywacji metabolicznej (S9). Działania takiego nie zaobserwowano wobec dwóch pozostałych szczepów, niezależnie od zastosowania czynnika S9 (22). W innych badaniach stwierdzono, że związkiem niewykazującym mutagenności w żadnym z powyższych modeli jest zingeron, który ponadto hamował mutagenność gingerolu i szogaolu. Badano również właściwości mutagenne soku z imbiru. Okazało się, że ma on działanie przeciwmutagenne (23).

Toksyczność imbiru została także przebadana na zwierzętach. Szczurom obu płci podawano imbir w dawkach 500, 1000 i 2000 mg/kg m.c. przez okres 35 dni. Eksperyment przeżyło 100% zwierząt. Nie stwierdzono różnic w masie ciała ani parametrach hematologicznych. W grupie zwierząt, której podawano imbir w dwóch wyższych dawkach, zaobserwowano jedynie zmniejszenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (24).

Środki ostrożności i interakcje

Stosowanie imbiru lekarskiego zarówno w formie ekstraktów, jak i jako surowiec sproszkowany w dawkach uważanych za lecznicze, nie jest obciążone szczególnym ryzykiem. Podczas badań klinicznych obserwowano głównie zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Były to dolegliwości występujące rzadko i o niewielkim nasileniu. Jednak pomimo tego, że preparaty zawierające imbir uznawane są za bezpieczne, doniesiono, iż podawanie wysuszonego imbiru w formie sproszkowanej w ilości 6 g na dobę może prowadzić do powstania wrzodów żołądka. Wniosek autorów wynikał z faktu, że przy wspomnianej dawce następowało złuszczenie komórek nabłonkowych powierzchni żołądka (25). W piśmiennictwie znajdują się też informacje, że przedawkowanie może powodować depresję ośrodkowego układu nerwowego i arytmie serca (6).

Nie do końca rozwiązany pozostaje problem stosowania imbiru podczas ciąży, jako środka zapobiegającego nudnościom. Prowadzono badania z udziałem 27 kobiet cierpiących na ciężkie wymioty do 20. tygodnia ciąży. Kobiety te były hospitalizowane i przez

4 dni podawano im 4 razy dziennie kapsułki zawierające 250 g imbiru. Nie zaobserwowano niekorzystnych skutków stosowania surowca, a u narodzonych dzieci nie stwierdzono żadnych niepokojących nieprawidłowości. Wśród badanych kobiet nastąpiło jedno samoistne poronienie, jednak nie ustalono związku pomiędzy zaistniałą sytuacją a podawaniem imbiru (26).

Inne badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania imbiru w ciąży przeprowadzili Portnoi i wsp. (27). W badaniu uczestniczyły 374 kobiety, w tym 187 będących w I trymestrze ciąży z grupy badanej i tyle samo z grupy kontrolnej. Imbir podawany był w różnej postaci (kapsułki zawierające imbir, herbata imbirowa, świeży imbir, marynowany imbir, cukierki i ciastka imbirowe, wdychany sproszkowany imbir, imbirowe kryształki i imbir w cukrze). Dodatkowo 39% kobiet używało imbiru równocześnie z lekiem przeciwwymiotnym. Dawkowanie i rodzaj przyjmowanego produktu nie były rejestrowane. W grupie kobiet stosujących imbir w czasie ciąży odnotowano 181 urodzeń żywych, 2 porody martwe, 3 poronienia samoistne i jedno poronienie terapeutyczne. W badanej grupie stwierdzono wady rozwojowe (1-3%) (ubytek przegrody międzykomorowej, nieprawidłowości nerek lub płuc), natomiast u jednego z dzieci w wieku 2 lat – przedwczesne dojrzewanie płciowe. W grupie kontrolnej nie odnotowano podobnych anomalii. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w wieku urodzeniowym lub masie urodzeniowej dzieci matek spożywających produkty imbirowe a grupą kontrolną, jednak w grupie kontrolnej rodziło się więcej dzieci z masą urodzeniową poniżej 2500 g. Wyniki te sugerują, że imbir nie ma znaczącego wpływu na główne wady rozwojowe dzieci, natomiast korzystnie leczy nudności i wymioty w ciąży.

Borrelli i wsp. (28) przedstawili pracę przeglądową na temat bezpieczeństwa spożywania imbiru w ciąży. Opisuje ona 6 badań, na podstawie których stwierdzono, że imbir nie powodował istotnych działań niepożądanych u zażywających go kobiet, wykazywał natomiast łagodne działanie przeciwwymiotne, porównywalne z witaminą B₆ stosowaną jako terapia odniesienia (dwa badania).

Pomimo że prowadzone badania nie wykazały istotnej większej częstości działań niepożądanych u kobiet ciężarnych i stosowanie imbiru nie budzi większych obaw, istnieje potrzeba dalszych badań, w tym badań klinicznych, aby bezpieczeństwo przyjmowania imbiru w ciąży nie budziło zastrzeżeń.

Przeciwwskazaniem do stosowania imbiru, z uwagi na jego działanie żółciopędne, jest występowanie

kamicy żółciowej (6). Badania *in vitro* wskazują również, że imbir ma właściwości kardi toniczne i antyagregacyjne wynikające ze zmniejszenia syntezy tromboksanu. Z uwagi na możliwość zmniejszenia krzepliwości krwi, imbir nie powinien być stosowany przez ludzi o słabej krzepliwości krwi lub zażywających leki przeciwkoagulacyjne. Może bowiem powodować krwotoki (29). Dotychczasowe dane piśmiennictwa wskazują, że możliwość wystąpienia interakcji jest jednak niewielka (udokumentowano jedynie dwa przypadki interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi). Ze względu na działanie przeciw cukrzycowe imbiru, zaleca się również zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu leków przeciw cukrzycowych (6, 30).

Ważny mechanizm występowania interakcji między surowcami roślinnymi a środkami farmakologicznymi obejmuje wpływ tych surowców na izoenzymy cytochromu CYP450 lub glikoproteinę P. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów na to, że imbir ma klinicznie istotny wpływ na izoenzymy CYP450 lub glikoproteinę P (30), istnieje niskie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji przy równoczesnym stosowaniu preparatów zawierających imbir w postaci sproszkowanej lub ekstraktów, których metabolizm jest zależny od wspomnianych czynników białkowych.

Podsumowanie

Dane przedstawione powyżej wskazują, że kłącze imbiru, od dawna znane w tradycyjnej medycynie azjatyckiej jako środek leczniczy i wykazujący wielokierunkową aktywność biologiczną, stało się materiałem do badań nad właściwościami neuroochronnymi, mającymi zastosowanie w terapii chorób o podłożu neurodegeneracyjnym. Zaprezentowane w powyższym przeglądzie wyniki prac eksperymentalnych dowodzą wpływu na łagodzenie procesów neurotoksycznych związanych m.in. z odkładaniem się β -amyloidu, a także regulacją odpowiedzi zapalnej na drodze różnych mechanizmów działania. Interesujące wyniki dotyczą nie tylko kłącza, ale i związków w nim obecnych. Warte uwagi są powstające w wyniku suszenia surowca szogaole, zwłaszcza 6-szogaol, którego aktywność sprawia, że związek ten daje nadzieję na zastosowanie w profilaktyce oraz leczeniu wczesnego stadium choroby Alzheimera. Obiecujące wyniki powinny być zachętą do prowadzenia dalszych badań, zwłaszcza o charakterze klinicznym, co jest zasadne w kontekście szukania nowych sposobów terapii wspomagających leczenie zespołów otępiennych.

Piśmiennictwo

1. Gawel M, Potulska-Chromik A. Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimera i Parkinsona. *Post Nauk Med* 2015; 7(28):468-76.
2. Zablocka A. Choroba Alzheimera jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego. *Post Hig Med Dośw* 2006; 60:209-16.
3. Galimberti D, Scarpini E. Emerging amyloid disease-modifying drugs for Alzheimer's disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016; 21(1):5-7.
4. Wichtl M (red.). *Herbal drugs and phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis.* Medpharm Sci Publ, Stuttgart 2004; 653-6.
5. Strzelecka H, Kowalski J. *Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa.* PWN, Warszawa 2000; 192-3.
6. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. *PDR for herbal medicines, 3rd Ed.* Med Econ Comp, New Jersey 2004; 339-42.
7. Lewkowicz-Mosiej T. *Leksykon roślin leczniczych.* Świat Książki, Warszawa 2003.
8. Van Wyk BE, Wink M. *Medicinal plants of the world.* CABI 2017; 379.
9. Bradley P. *British herbal compendium. Vol. 1. A handbook of scientific information on widely used plant drugs.* British Herbal Medicine Association Bournemouth 1992; 112.
10. Kim DSHL, Kim J-Y, Han Y-S. Alzheimer's disease drug discovery from herbs: neuroprotectivity from β -amyloid (1-42) insult. *J Altern Complement Med* 2007; 3(13):333-40.
11. Na JY, Song K, Lee J-W i wsp. Sortilin-related receptor 1 interacts with amyloid precursor protein and is activated by 6-shogaol, leading to inhibition of the amyloidogenic pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 484:890-5.
12. Na J-Y, Song K, Lee J-W i wsp. 6-Shogaol has anti-amyloidogenic activity and ameliorates Alzheimer's disease via CysLT1R-mediated inhibition of cathepsin B. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477:96-102.
13. Oboh G, Ademiluyi AO, Akinyemi AJ. Inhibition of acetylcholinesterase activities and some pro-oxidant induced lipid peroxidation in rat brain by two varieties of ginger (*Zingiber officinale*). *Exper Toxicol Pathol* 2012; 64:315-9.
14. Grzanna R, Phan P, Polotsky A i wsp. Ginger extract inhibits β -amyloid peptide-induced cytokine and chemokine expression in cultured THP-1 monocytes. *J Altern Complement Med* 2004; 6(10):1009-13.
15. Ho S-C, Chang K-S, Lin C-C. Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol. *Food Chem* 2013; 141:3183-91.
16. Ha S-K, Moon E, Ju MS i wsp. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: A new approach to neuroprotection. *Neuropharmacol* 2012; 63:211-23.
17. Choi JG, Kim SY, Jeong M i wsp. Pharmacotherapeutic potential of ginger and its compounds in age-related neurological disorders. *Pharmacol Ther* 2018; 182:56-69.
18. Lim SN, Moon M, Oh H i wsp. Ginger improves cognitive function via NGF-induced ERK/CREB activation in the hippocampus of the mouse. *J Nutr Biochem* 2014; 25:1058-65.
19. Faustino C, Rijo P, Reis CP. Nanotechnological strategies for nerve growth factor delivery: Therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 2017; 120:68-87.
20. Huh E, Lim Sn, Kim HG i wsp. Ginger fermented with *Schizosaccharomyces pombe* alleviates memory impairment via protecting hippocampal neuronal cells in amyloid beta₁₋₄₂ plaque injected mice. *Royal Soc Chem Food Funct* 2018; 9:171-8.
21. Zeng GF, Zhang ZY, Lu L i wsp. Protective effects of ginger root extract on Alzheimer disease-induced behavioral dysfunction in rats. *Rejuvenation Res* 2013; 16(2):124-33.
22. Nagabhusan M, Amonkar AJ, Bhide SV. Mutagenicity of zingerone in salmonella/microsome assay. *Cancer Lett* 1987; 36:221-33.
23. Nakamura H, Yamamoto T. Mutagen and anti-mutagen in ginger, *Zingiber officinale*. *Mutat Res* 1982; 103:119-26.
24. Rong X, Peng G, Suzuki T i wsp. A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009; 54:118-23.
25. Desai HG, Kalro RH, Choksi AP. Effect of ginger and garlic on DNA content of gastric aspirate. *Ind J Med Res* 1990; 92:139-41.
26. Fischer-Rasmussen W, Kjaer S, Dahl C i wsp. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 38:19-24.
27. Portnoi G, Chng L-A, Karimi-Tabesh L i wsp. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1374-7.
28. Borrelli F, Capasso R, Aviello G i wsp. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2005; 105(4):849-56.
29. Bracken J. Ginger as an antiemetic: possible side effects due to its thromboxane synthetase activity. *Anaesthesia* 1991; 46:705-6.
30. EMA. European Medicines Agency. Assessment Report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizome. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/230961/2006, London, 27 March 2012.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 03.06.2019

zaakceptowano/accepted: 05.07.2019

Adres/address:

*dr n. farm. Elżbieta Studzińska-Sroka

Katedra i Zakład Farmakognozji

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań

tel.: +48 (61) 854-67-09, faks: +48 (61) 854-67-01

e-mail: ela_studzinska@op.pl