

# ไขความลับของโพลีฟินอลในการเสริมสร้างความจำ

Mukesh Kumar Jha<sup>1</sup>, จินตนาภรณ์ วัฒนอุส<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาสรีรวิทยาและบัณฑิตวิทยาลัย (หลักสูตรประสาทวิทยาศาสตร์), คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และ สถาบันวิจัยพัฒนาสมรรถนะมนุษย์และการสร้างเสริมสุขภาพ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และ สถาบันวิจัยพัฒนาสมรรถนะมนุษย์และการสร้างเสริมสุขภาพ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โดยทั่วไปแล้วมนุษย์เราทุกคนอยากมีความจำที่ดีโดยเฉพาะความจำขณะทำงานเพราะความจำขณะทำงานนั้นจัดเป็นปัจจัยสำคัญในการเรื่องการศึกษาและความสำเร็จในการประกอบอาชีพ ยิ่งไปกว่านั้นยังมีบทบาทสำคัญในการดำรงชีวิตประจำวันอีกด้วย ความจำขณะทำงานนั้นจัดเป็นทักษะความจำที่เก็บข้อมูลที่ได้เห็นหรือได้ยินในระยะเวลาสั้นๆ เพื่อนำมาแปลผลและปฏิบัติ การต่อ ใช้ประมวลผลกิจกรรมที่ต้องใช้ทักษะซับซ้อน เช่น ความเข้าใจทางภาษา การคิด (thinking) การอ่าน (reading) การเรียน (learning) หรือการใช้เหตุผล ความจำขณะทำงานทำให้เราสามารถที่จะสามารถทำสองสิ่งไปพร้อมๆ กันได้ เช่น การจดจำและตอบโต้ต่อข้อมูลที่พูดในระหว่างการสนทนา เชื่อมโยงแนวคิดใหม่และแนวคิดเดิม ทำให้เราเกิดการเรียนรู้และเข้าใจ เก็บรักษาข้อมูลไว้ในขณะที่เราใส่ใจกับสิ่งอื่นอยู่ เช่น เราสามารถจำและจัดเตรียมส่วนผสมของอาหารได้ ในขณะที่คุยโทรศัพท์อยู่ ยับยั้งข้อมูลที่ไม่

เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานและให้ความสนใจ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการทำงานขณะนั้นได้

## สมองและความจำขณะทำงาน

ข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความจำขณะทำงานนั้นจะเกี่ยวข้องอย่างมากกับโครงสร้างของสมองส่วนที่เรียกว่า prefrontal cortex<sup>1</sup> และ hippocampus<sup>1</sup> และนอกจากนี้ ข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาเมื่อเร็วๆ นี้พบว่าความจำขณะทำงานของสิ่งที่คุ้นเคย (familiar information) และความจำขณะทำงานที่เกี่ยวข้องกับสิ่งใหม่ (novel information) จะเป็นคนละวงจร โดยพบว่า prefrontal cortex, hippocampus และ parietal cortex จะเกี่ยวข้องกับความจำขณะทำงานของสิ่งที่คุ้นเคย ในขณะที่การทำงานของโครงสร้างที่กล่าวมาข้างต้นยังไม่เพียงพอต่อการเกิดความจำขณะทำงานของสิ่งใหม่ เนื่องจากจำเป็นต้องเกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองส่วนที่เรียกว่า parahippocampus<sup>2</sup> ร่วมด้วยและ

ส่งต้นฉบับ 7 เมษายน 2563, แก้ไขบทความ 8 เมษายน 2563, ตอรับต้นฉบับ 8 เมษายน 2563

ยังจำเป็นต้องอาศัยการทำงานของระบบประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic system)<sup>2</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเกิดการเกิด interaction ระหว่างของสมองส่วน CA1 ของ hippocampus และ prefrontal cortex นั้นจะเกี่ยวข้องกับความจำที่เกี่ยวข้องกับทิศทาง (spatial memory) โดยการเกิดปฏิสัมพันธ์นี้จะมีบทบาทสำคัญในการนำความจำมาขึ้นนำพฤติกรรม (memory guided behavior) โดยในสมองส่วน hippocampus นั้นจะมีกลุ่มเซลล์ที่เรียกว่า place cell ซึ่งจะมีการทำงานในขณะที่หนูสำรวจทิศทาง และเป็นตัวที่เกี่ยวข้องกับสัญญาณของคลื่นสมองที่เรียกว่าธิต้า (theta) ซึ่งมีความถี่ประมาณ 8 Hz<sup>3,4</sup> สำหรับความจำอื่นโดยเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับ declarative memory หรือ explicit memory ซึ่งไม่ใช่ความจำที่เกี่ยวข้องกับความชำนาญ ความจำนี้จะเกี่ยวข้องกับการทำงานของ prefrontal cortex และ hippocampus<sup>5</sup> และอาจเกี่ยวข้องกับ association area ที่เกี่ยวข้องอื่นๆ เช่น visual, parietal, inferior temporal cortex (ITC), fusiform face area (FFA)<sup>6,7</sup> การปฏิสัมพันธ์ของสมองส่วน hippocampus กับ association cortex ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ declarative memory ในส่วนที่ไม่เกี่ยวกับทิศทางเองก็ทำให้เกิดคลื่นสมองธิต้าซึ่งมีความถี่ประมาณ 4-12 Hz<sup>8-10</sup>

การเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทในสมองนั้นจะมีบทบาทต่อการทำงานของความจำขณะทำงานอย่างมาก สารสื่อประสาทที่มีบทบาทสำคัญต่อกลไกการเกิดความจำขณะทำงานใน prefrontal cortex นั้นจะเป็นสารสื่อประสาทกลุ่ม

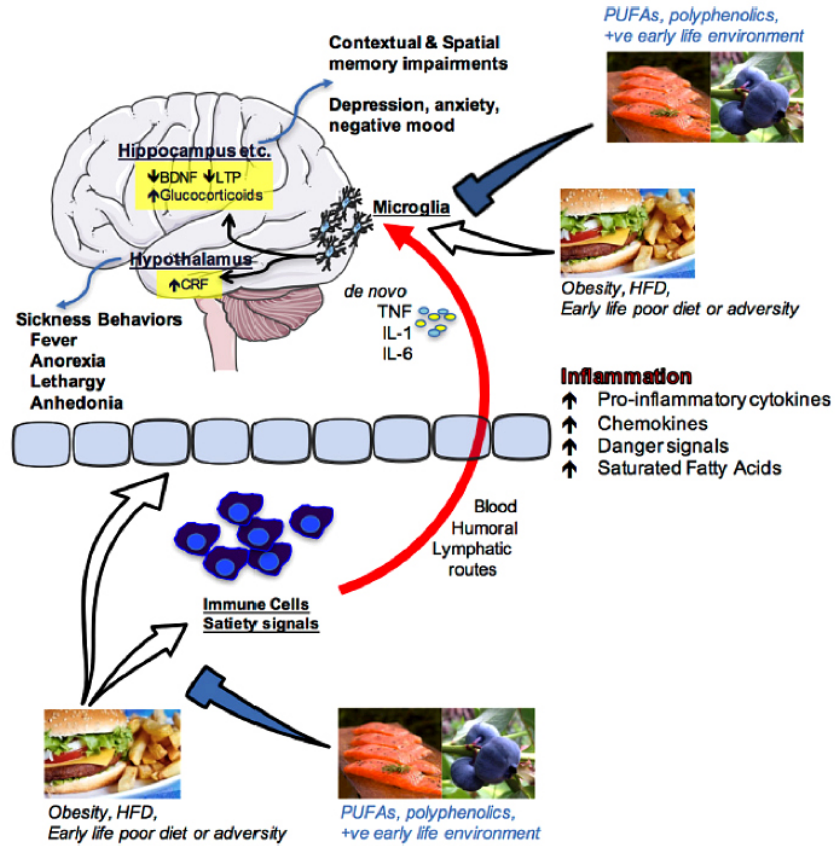
กลูตาเมต (glutamate; Glu) โดยออกฤทธิ์ผ่านตัวรับกลุ่ม NMDA และ AMPA<sup>11</sup> อเซทิลโคลีน (acetylcholine; Ach) เองก็มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการให้ความสนใจต่อสิ่งเร้า (attention) และ ความจำขณะทำงาน<sup>12</sup> มีรายงานว่า การขาดสารอเซทิลโคลีนในสมองส่วน prefrontal cortex<sup>13</sup> หรือการใช้สารยับยั้งการทำงานของสารดังกล่าวผ่านตัวรับชนิดมัสคารินิก (muscarinic receptor)<sup>14</sup> จะมีผลทำให้เกิดความบกพร่องของความจำขณะทำงาน นอกจากสารสื่อประสาททั้งสองชนิดที่กล่าวไปแล้ว สารสื่อประสาทกลุ่มโมโนเอมีนเองก็มีบทบาทสำคัญต่อความจำขณะทำงานเช่นกัน โดพามีนนั้นจะมีผลเพิ่มความจำขณะทำงาน เนื่องจากการขาดโดพามีนจะทำให้ความจำขณะทำงานบกพร่อง โดยกลุ่มตัวรับที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความจำขณะทำงานนั้นจะเป็น DA1 receptor เนื่องจากการให้ systemic injection DA1 receptor agonist จะให้ผลเพิ่มความจำขณะทำงาน<sup>15</sup> ส่วนตัวรับ DA2 receptor โดยเฉพาะ systemic injection DA2 receptor นั้นจะให้ผลแบบ biphasic effect<sup>16</sup> นอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine; NE) เองก็มีบทบาทต่อความจำขณะทำงานเช่นกัน การขาด catecholamine จะทำให้ความจำขณะทำงานบกพร่องสามารถแก้ไขได้ด้วย  $\alpha_2$  receptor-agonist<sup>17</sup> นอกจากนี้การให้ systemic injection  $\alpha_2$  receptor-agonist จะให้ผลเพิ่มความจำ<sup>18</sup> โดยสารสื่อประสาทในกลุ่มของโดพามีนและนอร์อีพิเนฟรินจะออกฤทธิ์ผ่านกลุ่ม G-protein coupling receptor

นอกจากกลไกผ่านสารสื่อประสาทดังที่กล่าวข้างต้นยังพบว่าการเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณผ่านจุดประสานประสาท (synapse) เองหรือที่เรียกว่า synaptic plasticity ก็สามารถเปลี่ยนแปลงความจำขณะทำงานได้ การเปลี่ยนแปลง synaptic plasticity ที่เกิดขึ้นในระยะเวลายาวๆ เกิดได้รวดเร็ว มักเป็นการปรับแต่งประสิทธิภาพการถ่ายทอดสัญญาณประสาทในวงจรประสาท (neuronal circuit) เช่น การเกิด long-term potentiation หรือการที่กระตุ้นที่เซลล์ก่อนจุดประสานประสาทด้วยความถี่สูงทำให้มีการคัดหลั่งสารสื่อประสาทเพิ่มมากขึ้นจึงเกิดการเปลี่ยนที่เซลล์หลังจุดประสานประสาทเพิ่มมากขึ้น การเกิด LTP ในช่วงแรกหรือประมาณช่วง 30-60 นาทีแรกจะเกิดผ่านการทำงานของกลูตาเมตผ่าน NMDA receptor<sup>19</sup> แต่หลังจากนั้นจะเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างจุดประสานที่บริเวณเดนไดรต์และนิวเคลียส<sup>20,21</sup> โดยการสร้างโปรตีนนี้จะมีผลผ่านกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณซึ่งเกี่ยวข้องกับกลุ่ม protein kinase ได้แก่ protein kinase A (PKA), CaMK IV และ Erk-MAPK โดยเอนไซม์เหล่านี้จะมีผลกระตุ้น transcriptional factor ที่สำคัญ ได้แก่ cAMP response element-binding protein และกลุ่ม immediate-early genes such as c-Fos and Zif268/Egr-1<sup>22</sup> และ transcriptional complex

นี้จะมีผลกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจุดประสานประสาท<sup>23</sup> นอกจากการเพิ่มจุดประสานประสาทแล้วยังพบว่าการเพิ่มความจำนั้นยังเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนเซลล์ประสาทที่มีชีวิตรอด (survival neuron) ตลอดจนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองส่วน hippocampus ด้วย<sup>24</sup>

### อาหารและความจำ

อาหารจะมีบทบาทสำคัญต่อความจำ ดังแสดงในรูปที่ 1 การกินมากกว่าปกติ ภาวะอ้วน การบริโภคอาหารที่มีไขมันสูง การได้รับอาหารคุณภาพต่ำในช่วงแรกของชีวิต โดยจะทำให้เกิดการอักเสบโดยกระตุ้นการสร้าง proinflammatory molecules สารเหล่านี้นอกจากจะมีผลในระบบ peripheral system แล้วยังมีผลต่อสมองโดยมีผลต่อกระตุ้นการทำงานของ microglia ทำให้มีการเพิ่มการสร้าง interleukin-1beta (IL1 $\beta$ ), IL-6, และ tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) ในสมองส่วน hippocampus ซึ่งเป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำทำให้เกิดการอักเสบมากขึ้นและเกิดความบกพร่องของความจำ ในทางตรงกันข้ามอาหารกลุ่มกรดไขมันไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid; PUFA), สารโพลีฟีนอล (polyphenol) จะมีผลลดการอักเสบและทำให้ความจำดีขึ้น<sup>25</sup>



รูปที่ 1 บทบาทอาหารต่อความจำ

(Spencer SJ, Korosi A, Layè S, Shukitt-Hale B, Barrientos. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. npj Sci Food 2017;1:7.)

สารโพลีฟีนอลนั้นจะสามารถเพิ่มความจำได้โดยการปรับแต่งกลไกต่างที่เกี่ยวข้องกับความจำ ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยสารโพลีฟีนอลแต่ละกลุ่มจะออกฤทธิ์ที่เป้าหมายได้ต่างกัน

1. การออกฤทธิ์ลดความเครียดออกซิเดชัน สารโพลีฟีนอลหลายตัวจะมีบทบาทในการกระตุ้น transcription factor NF-E2 related factor (Nrf2) ทำให้ไปจับกับ antioxidant responsive element (ARE) ทำให้ไปมีผลต่อการเพิ่ม

การแสดงออกของสารที่มีบทบาทปกป้องเซลล์จากความเครียดออกซิเดชัน โดยพบว่าภายใต้ภาวะปกติ Nrf2 จะจับอยู่กับโปรตีน cytosolic repressor protein Keap1 (Kelch ECH associated protein) เมื่อเซลล์ได้รับความเครียด จะมีผลทำให้ Nrf2 เคลื่อนตัวหลุดจาก Keap1 และเคลื่อนมายังนิวเคลียสมีผลกระตุ้น ARE และ ARE-dependent transcription ของ phase II enzyme และ antioxidant enzymes

ได้แก่ glutathione-s-transferase (GST), glutathione peroxidase (GPx) และ heme oxygenase-1 (HO-1)<sup>26</sup> ตัวอย่างสารโพลีฟีนอลที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ได้แก่ resveratrol<sup>27</sup>, caffeic acid<sup>28</sup>, ethyl ferulic<sup>29</sup> และ epicatechin<sup>30</sup> เป็นต้น

2. กระตุ้นการถ่ายทอดสัญญาณผ่าน Erk pathway ทำให้กระตุ้นการสร้าง cAMP-responsive element-binding protein (CREB) ทำให้เพิ่ม<sup>31,32</sup> การสร้าง brain-derived nerve growth factor (BDNF) ส่งผลให้มีการรอดชีวิตอยู่ของเซลล์ประสาทและมี plasticity เพิ่มขึ้น<sup>33-35</sup> ตัวอย่างของโพลีฟีนอลที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ได้แก่ บลูเบอร์รี่<sup>36</sup>

3. การเพิ่มสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ โดยยับยั้งการทำให้สารสื่อประสาทเหล่านั้นหมดฤทธิ์ เช่น การกีดกันการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE) และ monoamine oxidase (MAO) ตัวอย่างของการทำงานของสารโพลีฟีนอลกลุ่มนี้ได้แก่ หม่อน<sup>37,38</sup> และชิง<sup>39,40</sup> เป็นต้น

4. การลดการอักเสบและการตายของเซลล์ประสาทผ่านการลด inflammatory cytokine เช่น interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) และ NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)<sup>41</sup> ตัวอย่างเช่น สารที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ได้แก่ข้าวเจ้าและผักชีลาว

ถึงแม้ว่าอาหารจะเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อความจำขณะทำงาน แต่ก็ยังมีปัจจัยอื่นที่มีอิทธิพลต่อความจำขณะทำงานเช่นกัน เช่น

การออกกำลังกาย และ lifestyle ของแต่ละคน ดังนั้นอาหารชนิดเดียวกันแต่อาจให้ผลต่อแต่ละคนได้ไม่เหมือนกันได้เช่นกัน ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยที่กล่าวข้างต้นนั้นจะมีอิทธิพลต่อการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับความจำขณะทำงานโดยผ่านกลไกอีพิเจเนติก เช่นการปรับแต่งการทำงานของโปรตีนฮิสโตน หรือการทำงานของเอนไซม์กลุ่ม DNA methyl transferase หรือการทำงานผ่าน RNA interference (RNAi)<sup>42</sup> ดังนั้นการพัฒนาอาหารที่เหมาะสมกับแต่ละบุคคลหรือที่เรียกว่า personalized nutrition จึงเป็นเรื่องจำเป็น

## References

1. Yoon T, Okada J, Jung MW, Kim JJ. Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats. *Learn Mem* 2008;15:97-105.
2. Hasselmo ME, Stern CE. Mechanisms underlying working memory for novel information. *Trends Cogn Sci* 2006;10: 487-93.
3. Gordon JA. Oscillations and hippocampal-prefrontal cortex synchrony. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:486-91.
4. Mark C. Zielinski, Justin D. Shin and Shantanu P. Jadhav. Coherent coding of spatial position mediated by Theta oscillations in the hippocampus and

- prefrontal cortex. *J Neurosci* 2019;39:4550-65.
5. Sapiurka M, Squire LR, Clark RE. Distinct roles of hippocampus and medial prefrontal cortex in spatial and nonspatial memory. *Hippocampus* 2016;26:1515-24.
  6. Gosseries O, Yu Q, LaRocque JJ, et al. Parietal-occipital interactions underlying control- and representation-related processes in working memory for nonspatial visual features. *J Neurosci* 2018;38:4357-66.
  7. Rissman J, Gazzaley A, D'Esposito M. Dynamic adjustments in prefrontal, hippocampal, and inferior temporal interactions with increasing visual working memory load. *Cereb Cortex* 2008;18:1618-29.
  8. Bastiaansen M, Hagoort P. Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory. *Cortex* 2003;39:967-92.
  9. Kirk IJ, Mackay JC. The role of theta-range oscillations in synchronising and integrating activity in distributed mnemonic networks. *Cortex* 2003;39:993-1008.
  10. Guderian S, Duzel E. Induced theta oscillations mediate large-scale synchrony with mediotemporal areas during recollection in humans. *Hippocampus* 2005;15:901-12.
  11. Wang M, Yang Y, Wang CJ, Gamo NJ, Jin LE, Mazer JA, et al. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron* 2013;77:736-49.
  12. Sarter M, Bruno JP, Turchi J. Basal forebrain afferent projections modulating cortical acetylcholine, attention, and implications for neuropsychiatric disorders. *Ann.N.Y.Acad.Sci* 1999;877:368-82.
  13. Croxson PL, Kyriazis, D A, Baxter MG. Cholinergic modulation of a specific memory function of prefrontal cortex. *Nat. Neurosci* 2011;14:1510-2.
  14. Bartus RT, Johnson HR. Short-term memory in the rhesus monkey: disruption from the anti-cholinergic scopolamine. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1976;5:39-46.
  15. Arnsten AF, Cai JX, Murphy BL, Goldman-Rakic PS. Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology* 1994;116:43.



16. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979;205:929-32.
17. Cai JX, Ma YY, Xu L, Hu XT. Reserpine impairs spatial working memory performance in monkeys: reversal by the alpha 2-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res* 1993;614:191-6.
18. Franowicz JS, Arnsten AF. Treatment with the noradrenergic alpha-2 agonist clonidine, but not diazepam, improves spatial working memory in normal young rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:611-21.
19. Reymann KG, Frey JU. The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, 'synaptic tagging', 'late-associativity' and implications. *Neuropharmacology* 2007;52:24-40.
20. Sutton MA, Schuman EM. Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory. *Cell* 2006;127:49-58.
21. Zhou Y, Wu H, Li S, Chen Q, Cheng XW, Zheng J et al. Requirement of TORC1 for Late-Phase Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *PLoS ONE* 2006;1: E16.
22. Thomas GM, Huganir RL. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2004;5: 173-83.
23. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:18-41.
24. Sisti HM, Glass AL, Shors TJ. Neurogenesis and the spacing effect: learning over time enhances memory and the survival of new neurons. *Learn Mem* 2007;14:368-75.
25. Spencer SJ, Korosi A, Layê S, Shukitt-Hale B, Barrientos RM. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *npj Sci Food* 2017;1:7.
26. Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 2003;43:233-60.
27. Chen CY, Jang JH, Li MH, Surh YJ. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331:993-1000.
28. Kurauchi Y, Hisatsune A, Isohama Y, Mishima S, Katsuki H. Caffeic acid

- phenethyl ester protects nigral dopaminergic neurons via dual mechanisms involving haem oxygenase-1 and brain-derived neurotrophic factor. *Br J Pharmacol* 2012;166:1151-68.
29. Scapagnini G, Butterfield DA, Colombrita C, Sultana R, Pascale A, Calabrese V. Ethyl ferulate, a lipophilic polyphenol, induces HO-1 and protects rat neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:811-8.
  30. Shah ZA, Li RC, Ahmad AS, et al. The flavanol (-)-epicatechin prevents stroke damage through the Nrf2/HO1 pathway [published correction appears in *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:735]. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1951-61.
  31. Impey S, Smith DM, Obrietan K, Donahue R, Wade C, Storm DR. Stimulation of cAMP response element (CRE)-mediated transcription during contextual learning. *Nat Neurosci* 1998;1:595-601.
  32. Bourtchouladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 1994;79:59-68.
  33. Finkbeiner S. CREB couples neurotrophin signals to survival messages. *Neuron*. 2000;25:11-4.
  34. Tully T, Bourtchouladze R, Scott R, Tallman J. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:267-77.
  35. Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A, Jacobs KM, Harris KM, Greenberg ME. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997;19:1031-47.
  36. Goyarzu P, Malin DH, Lau FC, Taglialatela G, Moon WD, Jennings R, et al. Blueberry supplemented diet: effects on object recognition memory and nuclear factor-kappa B levels in aged rats. *Nutr Neurosci* 2004;7:75-83.
  37. Kawvised S, Wattanathorn J, Thukham-Mee W. Neuroprotective and cognitive-enhancing effects of microencapsulation of mulberry fruit extract in animal model of menopausal women with metabolic syndrome. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:2962316.
  38. Kaewkaen P, Tong-Un T, Wattanathorn J, Muchimapura S, Kaewrueng W, Wongcharoenwanakit S. Mulberry fruit extract protects against memory impairment and hippocampal damage



- in animal model of vascular dementia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:263520.
39. Jittiwat J, Wattanathorn J. Ginger pharmacopuncture improves cognitive impairment and oxidative stress following cerebral ischemia. *J Acupunct Meridian Stud* 2012;5:295-300.
40. Wattanathorn J, Jittiwat J, Tongun T, Muchimapura S, Ingkaninan K. *Zingiber officinale* mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:429505.
41. Ohnon W, Wattanathorn J, Thukham-Mee W, Muchimapura S, Wannanon P, Tong-Un T. The combined extract of black sticky rice and dill improves poststroke cognitive impairment in metabolic syndrome condition. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:9089035.
42. Frolinger T, Herman F, Sharma A, Sims S, Wang J, Pasinetti GM. Epigenetic modifications by polyphenolic compounds alter gene expression in the hippocampus. *Biol Open* 2018;7:bio035196.