

РАСТИТЕЛНИ БИОЛОГИЧНОАКТИВНИ ВЕЩЕСТВА (БАВ) ЗА ОВЛАДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА: МИНАЛО, НАСТОЯЩЕ И ПЕРСПЕКТИВИ

Светла Славова¹, Мария Десислава Панайотова², Мила Овчарова², Анна Тодорова³

¹Катедра „Биология“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

²Студент, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

³Студент, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

⁴Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

NATURALLY OCCURRING PLANT-DERIVED SUBSTANCES AS PAIN RELIEFS: PAST, PRESENT AND FUTURE

¹Svetla Slavova¹, Maria Desislava Panayotova², Milla Ovcharova², Anna Todorova³

¹Department of Biology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna, Bulgaria

²Student, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna, Bulgaria

²Student, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna, Bulgaria

³Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Още в първите писмени свидетелства, преди повече от 5000 години, се описва използването на различни форми на природни продукти за овладяване и лечение на болката. Растителни субстанции с ясно изразено аналгетично действие са представени в древни гръцки, римски, арабски и древноегипетски ръкописи. Най-впечатляващите примери за такива природни продукти са опиумният мак (*Papaver somniferum*) и кората на върбата (*Salix spp.*). В днешно време два от най-широко използваните класове лекарства за лечение на болката (опиоиди и противовъзпалителни средства) също са от растителен произход. Основната цел на това проучване е да представи проблемно-ориентиран преглед на прилаганите в миналото и в наши дни болкоуспокояващи средства, получени от растителни източници, въз основа на научни доклади. Проведено е ретроспективно проучване на научни публикации, публикувани през периода 2013-2023 г. Литературният обзор показва големия потенциал на природните вещества, извлечени от билки, за облекчаване на болката. Също така биологично активните субстанции от растителен произход показват огромни възможности за разработване на нови съединения с желани фармакологични профили (т.е. минимални странични ефекти и ниска токсичност).

Ключови думи: аналгезия, растителни биологичноактивни субстанции, природни продукти

SUMMARY

The earliest written records, more than 5000 years ago, describe the use of various forms of natural products to manage and treat pain. Herbal substances with a pronounced analgesic effect are represented in ancient Greek, Roman, Arabic and ancient Egyptian manuscripts. The most striking examples of such natural products are the opium poppy (*Papaver somniferum*) and willow bark (*Salix spp.*). Nowadays, two of the most widely used classes of drugs for pain management (opioids and anti-inflammatory agents) are also of plant origin. The main objective of this study is to present a problem-oriented review of pain relievers applied in the past and nowadays derived from plant sources based on scientific reports. A retrospective review of scientific publications published during the period 2013-2023 was conducted. The literature review shows the great potential of natural substances derived from herbs for pain relief. Also, biologically active substances of plant origin show tremendous potential for the development of novel compounds with desired pharmacological profiles (i.e., minimal side effects and low toxicity).

Keywords: analgesia, plant-derived substances, natural products

Въведение

Използването на природни средства от растителен произход в борбата с болката датира хилядолетия назад в човешката история. Още в древни египетски, римски, арабски и гръцки ръкописи са описани растителни субстанции с ясно изразено аналгетично действие. Най-ярките примери за такива природни продукти са опиумният мак (*Papaver somniferum*) и кората на върбовото дърво (*Salix spp.*). Също така следва да се

подчертае, че двата най-широко използвани класа лекарства за справяне с болката (опиоиди и противовъзпалителни лекарства) също имат растителен произход. По данни на European Pain Federation (EFIC) лечението на болката е все още едно от най-големите предизвикателства пред съвременната медицина. Това налага и търсенето на нови подходи и субстанции за овладяване на различните болкови състояния. Съществен фактор при откриването на нови съединения

за лечение на болката е разбирането на сложните механизми на предаване на болката в нервната система. Ноцицептивната обработка обхваща множество класове рецептори, ензими и сигнални пътища. Безспорен факт е, че растителните метаболити значително допринесоха за съвременното разбиране на важните механизми, свързани с процеса на предаване на болката и нейното лечение. Освен това, те позволиха да се идентифицират ендogenous лиганди, включени в механизмите на ноцицепция [1]. От друга страна БАВ от растителен произход също така разкриват голям потенциал за разработването на нови съединения с желани фармакологични профили (т.е. с минимални странични ефекти и без потенциал от пристрастяване).

БАВ с доказано аналгетично действие

Салицин

Кората от бяла върба е била известна още на древните шумери и египтяни, със своето аналгетично и антипиретично действие. Активната субстанция в нея е салицинът – гликозид, който с помощта на чернодробните ензими се преобразува в салицилова киселина. Тази субстанция е прототипът за синтез на аспирин, който понастоящем е най-използваното лекарство в света [2]. Трябва да се отбележи, че многокомпонентният активен състав на върбовата кора осигурява по-широк механизъм на действие от аспирин. Приема се, че салицинът, извлечен от върбова кора показва по-малко странични ефекти от аспирин. За разлика от синтетичния аспирин, салицинът не уврежда стомашно-чревната лигавица [3]. Механизмът на действие на салицинът от кората от бяла върба е подобен на този на аспирин, който е неселективен инхибитор на COX-1 и COX-2, използван за блокиране на възпалителни простагландини [3]. Различни рандомизирани проучвания, сравняващи кора от бяла върба с редица нестероидни агенти, показват ефикасност, сравнима с тези агенти и тази на аспирин. [4; 5; 6; 7; 8; 9].

Опиоиди (наркотични аналгетици)

Опиоидите се използват широко в медицината като силен аналгетик. Употребата на опиумния сок от *Papaver somniferum*, чийто активни съставки са опиоидите, се открива хилядолетия назад в човешката история. Опиоиди е сборното наименование на всички естествени, полусинтетични или синтетични вещества, реагиращи с опиоидните рецептори както като агонисти, така и като антагонисти. Опиоидната рецепторна система понастоящем

включва четири подтипа рецептори, обозначени като μ , δ , κ и ORL-1 [10]. Тези рецептори се срещат във всички гръбначни животни, в това число и в бозайниците. Имат висока плътност в главния и гръбначния мозък, но също така се експресират в пикочните пътища, стомашно-чревния тракт и клетките на имунната система. Най-мощните опиоиди са μ -рецепторни агонисти, чието активиране обаче е отговорно за респираторна депресия, κ -рецепторните агонисти също отговарят за респираторна депресия и висок процент дисфории.

Опиумът съдържа около 25 алкалоида, които са класифицирани в две отделни групи по химични и фармакологични признаци. 1. Фенантронови производни (морфин – 10%, кодеин – 0,5 %, тебаин – 0,2 %, и др.) – мощно аналгетично действие; 2. Изохинолинови производни (папаверин и др.) – предимно спазмолитично действие.

Понастоящем, независимо от многобройните проучвания за откриването на нови аналгетични лекарства от различни фармакологични групи, опиоидите все още си остават най-мощните аналгетици [11]. Обаче остава открит въпросът дали тези субстанции са еднакво мощни за всяка болка. Ефективността на опиоидите срещу ноцицептивната болка е безспорна. Те също така увеличават прага на болковата чувствителност. По отношение обаче на невропатната болка все още има противоречиви мнения [12].

Канабидиол

Канабидиолът (CBD) е съединение, извлечено от растението *Cannabis sativa*. Той е едно от над 100-те канабиноида, открити в канабиса. В тази голяма група от БАВ важно място заема и Δ^9 -тетрахидроканабинол (THC). THC има ясно изразен психотропен ефект. Именно тази субстанция е активният елемент в канабиса, който предизвиква действие, присъщо за редица наркотични вещества. За разлика от него канабидиолът няма прихотропни характеристики. Той се отличава с редица потенциалните терапевтични ефекти, включително използването му като средство за облекчаване на болката [13]. Фармакологичното действие на канабидиола се дължи и на това, че той е антагонист на CB1 и 5-HT - рецепторите, докато неговият родственик THC е агонист CB1-рецепторите.

През 2010 г., Dmitrieva и колектив съобщават за ефективно контролиране на болката при ендометриоза, използвайки канабидиол [14].

През последните години има все повече доклади, разкриващи потенциала на

канабиноидите при управлението на хронична болка [15;16;17;18]. Канабиноидът също така е ефективен при болезнени разстройства като мигрена и фибромиалгия [19].

Куркумин

Куркумата (*Curcuma longa*) се използва от хиляди години като лекарство в традиционната индийска народна медицина за лечение на голямо разнообразие от заболявания. Куркуминът е основен полифенол, извлечен от коренището на това растение. Има широк спектър от фармакологични ефекти като антиоксидантно, противовъзпалително, антимикробно, противотуморно, хепатопротективно и антиноцицептивно действие [20].

Daily и колектив (2016г.) съобщават, че 8-12-седмично лечение със стандартизиран екстракт от куркума (обикновено 1000 mg/ден куркумин) може да намали симптомите на артрит (главно болка и симптоми, свързани с възпаление) и да доведе до подобно подобрение на симптомите като ибупрофен и диклофенак натрий [21]. Редица рандомизирани изследвания, потвърждават резултати на Daily et al. с което подкрепят ефикасността на използване на екстракт от куркумин в борбата с болката при артрит и остеоартрит [22; 23; 24; 25].

Някои изследователи докладват за терапевтичната роля на куркумина в стоматологията. Те препоръчват прилагането му за облекчаване на зъбната болка [26]. Освен това редица колективи съобщават и за невропротективните свойства на куркумина, прилаган при болест на Паркинсон, което обуславя възможността за използването му като потенциален терапевтичен агент за подпомагане на лицата, засегнати от това невродегенеративно заболяване [27; 28; 29; 30;31].

Смола от Boswellia serrata

Дърветата *Boswellia* произвеждат смола, наречена *olibanum*, по-известна като тамян. Тази смола се отличава със своите противовъзпалителни, антиартритни и аналгетични свойства. В източната медицина тамянът е успешно прилаган при мускулни, стомашни и артритни болки. Важно е да се отбележи, че в екстракта от смола *Boswellia* има множество фактори, които са отговорни за крайния терапевтичният ефект. В смолата са идентифицирани повече от 12 различни босвелиеви киселини, но само 11-кето- β -босвелиева киселина /КВА/ и ацетил-11-кето- β -босвелиева киселина /АКВА/ са показали значителен фармакологичен интерес [32].

Смолата от *Boswellia* инхибира биосинтезата на левкотриен в неутрофилни гранулоцити чрез инхибиране на ензима 5-LOX, като по този начин повлиява различни възпалителни заболявания [33]. Екстрактът от тамян намалява общия брой бели кръвни клетки в ставната течност и също така инхибира левкоцитната еластаза, която се освобождава при ревматоиден артрит. Комбинация от стандартизиран екстракт от *Boswellia* и куркумин показва отлична ефикасност и поносимост в сравнение с нестероидния диклофенак за лечение на активен остеоартрит. *Boswellia* обикновено се дава като екстракт, стандартизиран да съдържа 30-40% босвелиева киселина (300-500 mg два или три пъти на ден) [34].

Аналгетичната активност на екстракт от *Boswellia* е показана при редица изследвания. По данни на Akbar, Poeschel и Werz, БАВ от тази смола са ефективни не само за подтискане на възпалението, но така също и за подтискане на туморния растеж [35; 36].

Според Abdel-Tawab и колектив (2011г.), екстрактът от тамян е обещаваща алтернатива на НСПВС, което налага понататъшни фармакологични проучвания и клинични изпитвания [37].

Капсаицин

Капсаицинът е активната субстанция в лютите чушки (*Capsicum spp.*). Той принадлежи към семейството на ванилоидите. Капсаицинът силно активира ванилоид 1, който е основен рецептор, лежащ в основата на ноцицепцията. Също така капсаицинът инхибира NF- κ B, като по този начин проявява противовъзпалителен ефект. Капсаицинът предизвиква силна регионална анестезия, като причинява дегенерация на чувствителните ноцицептивни нервни окончания, което довежда до дълготрайно повишаване на ноцицептивните прагове. Капсаицинът показва висока ефективност при периферни невропатии и хронична мускулно-скелетна болка [38; 39].

През 2016г. Chung и Campbell докладват, че инжектирането на капсаицин е ефикасно при пациенти с неврома на Мортън /болезнено състояние на стъпалото, свързано с компресия на един от дигиталните нерви [40].

Джинджероли

Джинджифилът (*Zingiber officinale*), подправка използвана от хилядолетия в източната кухня, е широко известен със своето мощно противовъзпалително и антиоксидантно действие. Още преди 2500 г. в Китай и Индия са използвали джинджифила за

облекчаване на състояния като главоболие, ревматизъм, гадене и настинки [41]. Джинджеролите / няколко вида/ са основни фитохимикали в джинджифила. Pagano и колектив (2020г.) съобщават за аналгетично действие на тези съединения при терапията на колянн остеоартрит и дисменория [42].

Редица клинични проучвания докладват за аналгетичния ефект на джинджеролите, фокусирайки се основно върху 6-джинджерола [43; 44; 45; 46]. В клинично проучване на Nitomi и колектив се съобщава за облекчаване болката, предизвикана от орален улцерозен мукозит чрез джинджерол, посредством въздействие върху Na^+ канали [47].

Ресвератрол

Ресвератролът е полифенол, открит в множество растителни източници. Смята се, че най-високи концентрации от това вещество има в люспата на червеното грозде. Ресвератролът е с доказано висока антиоксидантна активност, противовъзпалителни, невропротективни и антивирусни свойства. Също така се отличава с антимутагенно действие. По-голямата част от клиничните проучвания с ресвератрол са в областта на кардио- и невропротекцията. Има и няколко проучвания за употребата на ресвератрол при артритна болка в ставите. Elmalı и колектив (2007г.) съобщават, че вътреставното инжектиране на ресвератрол при експерименти с животни/зайци/, защитава хрущяла и намалява възпалителната реакция при симулиран остеоартрит на коляното [48].

По данни на Тао и колектив от 2016г., ресвератролът намалява невропатната болка чрез балансирано освобождаване на противовъзпалителни цитокини при мишки [49]. В същата година колектив от японски учени (Takeda et al.) съобщават за модулиращите ефекти на ресвератрола върху ноцицептивната невронна активност, свързана с облекчаване на болката [50].

Zhu и колектив в проучване от 2017г. докладват за антиноцицептивен ефект, продължаващ няколко часа, при интраперитонеално инжектиране на ресвератрол в плъхове с индуциран рак на костите [51].

През 2018г. два научни колектива (Marouf et al., Hussain S. et al.) в рандомизирани плацебо-контролирани проучвания съобщават за ефективно прилагане на ресвератрол с цел намаляване на болката и възпалението при пациенти с остеоартрит на коляното, лекувани с мелоксикам [52; 53].

Ментол

Маслото от мента (*Mentha piperita* L) е било използвано като локално болкоуспокояващо средство от древни времена. Ментолът, който е основното биологичноактивно вещество в ментата, е с доказана ефикасност при облекчаване на стомашни проблеми, невромускулна и висцерална болка.

В дерматологията ментолът е широко използвано средство, като съставна част на локални контраиритантни, антисептични, аналгетични и охлаждащи формулировки [54]. Тези лекарствени препарати се прилагат при редица състояния за облекчаване на болката – болки в гърба, болки в ставите, дължащите се на артритни състояния, болки, свързани с мускулно напрежение и т.н. Ментолът предизвиква усещането за охлаждане чрез селективно активиране на TRPM8 / йонни канали в чувствителните към студ периферни сензорни неврони/. Той първо активира ноцицепторите върху кожата и след това ги десенсибилизира [55].

Ментолът е цикличен терпенов алкохол с три асиметрични въглеродни атома, отличаващ се с осем оптични изомера. От всички тях (-)-ментолът е този, който се среща най-широко в природата. Именно този изомер се отличава с ярък специфичен аромат и антиноцицептивни свойства. През 2002г. Galeotti и колектив доказват аналгетичен ефект на (-)-ментол при лабораторни животни, независимо от прилагания стимул /термичен или химичен/ [56]. Резултатите на този научен екип показват, че именно (-)-ментолът е способен да индуцира аналгезия чрез активиране на централната κ -опиоидна система. В допълнение при рандомизирано проучване на Zhang J. et al. (2008г.) с локално прилаган лекарствен препарат с ментол показва значително облекчаване на болката при пациенти с болки в кръста [57].

Особено предизвикателство представлява лечението на невропатната болка, тъй като тя е свързана с анормално нервнo сигнализиране. Локалното прилагане на агонисти на TRPM8 (като капсаицин и ментол) се оказва ефективно при лечение на някои невропатни болезнени състояния [58; 59].

Прилаганата химиотерапия при лечение на рак често предизвиква периферна невропатия, която е болезнена нежелана реакция. Редица клинични проучвания през последните години показват, че ментолът, чрез способността си да модулира TRPM8 каналите, е обещаващ

терапевтичен агент за овладяване на това болезнено състояние [60; 61; 62].

Заклучение

Растителни БАВ се използват от хиляди години за ефективно облекчаване на болката. Растенията и другите естествени продукти, описани в историческите етноботанически и етнофармакологични източници, са обект на все по-нов интерес в усилията за откриване на лекарства. Билковите препарати стават все по-популярни поради относително малкото си странични ефекти и доказано действие в миналото. Въпреки това, при използването на тези субстанции трябва да се отчетат и потенциалните им взаимодействия с други хранителни продукти и лекарства, отпускани с рецепта. Това обуславя необходимостта от допълнителни клинични проучвания върху точния механизъм на действие и безопасността на тези БАВ.

Литература:

- Calixto JB, Scheidt C, Otuki M, Santos AR. Biological activity of plant extracts: novel analgesic drugs. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2001 Oct;6(2):261-79. doi: 10.1517/14728214.6.2.261. PMID: 15989526.
- Desborough, M.J.R. and Keeling, D.M., The aspirin story – from willow to wonder drug. *Br J Haematol*, 2017, 177: 674-683. <https://doi.org/10.1111/bjh.14520>
- Vlachojannis J, Magora F, Chrubasik S. Willow species and aspirin: different mechanism of actions. *Phytother Res*. 2011 Jul;25(7):1102-4. doi: 10.1002/ptr.3386. PMID: 21226125.
- Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conrad C. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: A randomized double blind study. *Am J Med*. 2000;9:9-14.
- Chrubasik S, Künzel O, Model A, Conrad C, Black A. Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: A randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology*. 2001;40:1388-93.
- Fiebich BL, Chrubasik S. Effects of an ethanolic Salix extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro. *Phytomedicine*. 2004;11:135-8.
- Gagnier JJ, van Tulder M, Berman B, Bombardier C. Herbal medicine for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD004504.
- Ko RJ. Adulterants in Asian patent medicines. *N Engl J Med*. 1998;339:847.
- Schmid B, Kötter I, Heide L. Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:387-91.
- Dhawan BN, Cesselin F, Raghurir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghesi PS, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev*. 1996 Dec;48(4):567-92. PMID: 8981566.
- Duarte DF. Uma breve história do ópio e dos opiáceos [Opium and opioids: a brief history.]. *Rev Bras Anestesiol*. 2005 Feb;55(1):135-46. Portuguese. PMID: 19471817.
- McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet*. 1999 Jun 26;353(9171):2229-32. doi: 10.1016/S0140-6736(99)03528-X. PMID: 10393001.
- Lessa MA, Cavalcanti IL, Figueiredo NV. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. *Rev Dor. São Paulo*, 2016 jan-mar;17(1):47-51.
- Dmitrieva N, Nagabukuro H, Resuehr D, Zhang G, McAllister SL, McGinty KA, Mackie K, Berkley KJ. Endocannabinoid involvement in endometriosis. *Pain*. 2010 Dec;151(3):703-710. doi: 10.1016/j.pain.2010.08.037. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20833475; PMCID: PMC2972363.
- Lynch, M.E. and Campbell, F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011; 72: 735-744. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03970>
- Romero-Sandoval, E.A., Kolano, A.L. & Alvarado-Vázquez, P.A. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep* 19, 67 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0693-1>
- Boyaji, S., Merkow, J., Elman, R.N. et al. The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. *Curr Pain Headache Rep* 24, 4 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11916-020-0835-4>
- Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, et al Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies *BMJ Open* 2021;11:e047717. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047717
- Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2016 Feb;30(1):47-61. DOI: 10.1007/s00482-015-0084-3. PMID: 26767993.
- Thanh B, Tung & Đông, Nhâm & Nguyen, Hai & Dang, Kim. Curcuma longa, the Polyphenolic Curcumin Compound and Pharmacological Effects on Liver. 2019. doi: 10.1016/B978-0-12-814466-4.00010-0.
- Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*. 2016 Aug;19(8):717-29. doi: 10.1089/jmf.2016.3705. PMID: 27533649; PMCID: PMC5003001.
- Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res*. 2012 Nov;26(11):1719-25. doi: 10.1002/ptr.4639. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22407780.
- Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2014 Nov;28(11):1625-31. doi: 10.1002/ptr.5174. Epub 2014 May 22. PMID: 24853120.
- Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K, Laongpech S. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*. 2014 Mar 20;9:451-8. doi: 10.2147/CIA.S58535. PMID: 24672232; PMCID: PMC3964021.
- Rahimnia AR, Panahi Y, Alishiri G, Sharafi M, Sahebkar A. Impact of Supplementation with Curcuminoids on Systemic Inflammation in Patients with Knee Osteoarthritis: Findings from a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Drug Res (Stuttg)*. 2015 Oct;65(10):521-5. doi: 10.1055/s-0034-1384536. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25050518.
- Devaraj SD, Neelakantan P. Curcumin- Pharmacological actions and its role in dentistry. *Indian J Dent Res*. 2009;20:107-9
- Du XX, Xu HM, Jiang H, Song N, Wang J, Xie JX. Curcumin protects nigral dopaminergic neurons by iron-chelation in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 2012 Jun;28(3):253-8. doi: 10.1007/s12264-012-1238-2. PMID: 22622825; PMCID: PMC5560326.
- Mythri RB, Bharath MM. Curcumin: a potential neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Curr Pharm Des*. 2012;18(1):91-9. doi: 10.2174/138161212798918995. PMID: 22211691.
- Wang XS, Zhang ZR, Zhang MM, Sun MX, Wang WW, Xie CL. Neuroprotective properties of curcumin in toxin-base animal models of Parkinson's disease: a systematic experiment literatures review. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Aug 17;17(1):412. doi: 10.1186/s12906-017-1922-x. PMID: 28818104; PMCID: PMC5561616.
- Nebrisi EE, Javed H, Ojha SK, Oz M, Shehab S. Neuroprotective Effect of Curcumin on the Nigrostriatal Pathway in a 6-Hydroxydopamine-Induced Rat Model of Parkinson's Disease is Mediated by α 7-Nicotinic Receptors. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 3;21(19):7329. doi: 10.3390/ijms21197329. PMID: 33023066; PMCID: PMC7583812.
- Nebrisi EE. Neuroprotective Activities of Curcumin in Parkinson's Disease: A Review of the Literature. *Int J Mol*

- Sci. 2021 Oct 18;22(20):11248. doi: 10.3390/ijms222011248. PMID: 34681908; PMCID: PMC8537234.
32. Ammon HP. Boswellic Acids and Their Role in Chronic Inflammatory Diseases. *AdvExp Med Biol.* 2016;928:291-327. doi: 10.1007/978-3-319-41334-1_13. PMID: 27671822.
 33. Safayhi H, Mack T, Sabieraj J, Anazodo MI, Subramanian LR, Ammon HP. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *J PharmacolExpTher.* 1992 Jun;261(3):1143-6. PMID: 1602379.
 34. Maroon JC, Mack JW, Maroon A. Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *SurgNeurol Int.* 2010 Dec 13;1:80. doi: 10.4103/2152-7806.73804. PMID: 21206541; PMCID: PMC3011108.
 35. Shahid Akbar. *Handbook of 200 Medicinal Plants: A Comprehensive Review of Their Traditional Medical Uses and Scientific Justifications.* 1st ed. 2020. Springer. ISBN -13 978-3030168063
 36. Poeckel D, Werz O. Boswellic acids: biological actions and molecular targets. *Curr Med Chem.* 2006;13(28):3359-69. doi: 10.2174/092986706779010333. PMID: 17168710.
 37. Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavecz M. Boswelliaserrata: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *ClinPharmacokinet.* 2011 Jun;50(6):349-69. doi: 10.2165/11586800-000000000-00000. PMID: 21553931.
 38. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:487-517. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487. PMID: 11283319.
 39. Chung JM, Lee KH, Hori Y, Willis WD. Effects of capsaicin applied to a peripheral nerve on the responses of primate spinothalamic tract cells. *Brain Res.* 1985 Mar 11;329(1-2):27-38. doi: 10.1016/0006-8993(85)90509-8. PMID: 3978447.
 40. Chung MK, Campbell JN. Use of Capsaicin to Treat Pain: Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016 Nov 1;9(4):66. doi: 10.3390/ph9040066. PMID: 27809268; PMCID: PMC5198041.
 41. Girhepunje NS, Dumore NG, Taksande SU, ChaudhariDV,Shende SN. Gingerol: A review. *IJMRPS.* 2017; 4 (3)
 42. Pagano E, Souto EB, Durazzo A, Sharifi-Rad J, Lucarini M, Souto SB, Salehi B, Zam W, Montanaro V, Lucariello G, Izzo AA, Santini A, Romano B. Ginger (*Zingiberofficinale* Roscoe) as a nutraceutical: Focus on the metabolic, analgesic, and antiinflammatory effects. *Phytother Res.* 2020 Dec 5. doi: 10.1002/ptr.6964. Epub ahead of print. PMID: 33278054.
 43. Young HY, Luo YL, Cheng HY, Hsieh WC, Liao JC, Peng WH. Analgesic and anti-inflammatory activities of [6]-gingerol. *J Ethnopharmacol.* 2005 Jan 4;96(1-2):207-10. doi: 10.1016/j.jep.2004.09.009. PMID: 15588672.
 44. Gauthier ML, Beaudry F, Vachon P. Intrathecal [6]-gingerol administration alleviates peripherally induced neuropathic pain in male Sprague-Dawley rats. *Phytother Res.* 2013 Aug;27(8):1251-4. doi: 10.1002/ptr.4837. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22972597.
 45. Hitomi S, Ono K, Terawaki K, Matsumoto C, Mizuno K, Yamaguchi K, Imai R, Omiya Y, Hattori T, Kase Y, Inenaga K. [6]-gingerol and [6]-shogaol, active ingredients of the traditional Japanese medicine hangeshashinto, relief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na⁺ channels. *Pharmacol Res.* 2017 Mar;117:288-302. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.026. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28043879.
 46. Mata-Bermudez A, Izquierdo T, de Los Monteros-Zuñiga E, Coen A, Godínez-Chaparro B. Antiallodynic effect induced by [6]-gingerol in neuropathic rats is mediated by activation of the serotonergic system and the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate-adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channel pathway. *Phytother Res.* 2018 Dec;32(12):2520-2530. doi: 10.1002/ptr.6191. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30251306.
 47. Hitomi, Suzuro& Ono, Kentaro&Terawaki, Kiyoshi & Matsumoto, Chinami & Mizuno, Keita & Yamaguchi, Kiichiro & Imai, Ryota& Omiya, Yuji & Hattori, Tomohisa&Kase, Yoshio &Inenaga, Kiyotoshi. (2016). [6]-gingerol and [6]-shogaol, active ingredients of the traditional Japanese medicine hangeshashinto, relief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na⁺ channels. *Pharmacological Research.* 117. 10.1016/j.phrs.2016.12.026.
 48. Elmali N, Baysal O, Harma A, Esenkaya I, Mizrak B. Effects of resveratrol in inflammatory arthritis. *Inflammation.* 2007 Apr;30(1-2):1-6. doi: 10.1007/s10753-006-9012-0. PMID: 17115116.
 49. Tao L, Ding Q, Gao C, Sun X. Resveratrol attenuates neuropathic pain through balancing pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines release in mice. *IntImmunopharmacol.* 2016 May;34:165-172. doi: 10.1016/j.intimp.2016.02.033. Epub 2016 Mar 5. PMID: 26953646.
 50. Takeda M, Takehana S, Sekiguchi K, Kubota Y, Shimazu Y. Modulatory Mechanism of Nociceptive Neuronal Activity by Dietary Constituent Resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016; 17(10):1702.
 51. Zhu H, Ding J, Wu J, Liu T, Liang J, Tang Q, Jiao M. Resveratrol attenuates bone cancer pain through regulating the expression levels of ASIC3 and activating cell autophagy. *ActaBiochimBiophys Sin (Shanghai).* 2017 Nov 1;49(11):1008-1014. doi: 10.1093/abbs/gmx103. PMID: 29036449.
 52. Marouf BH, Hussain SA, Ali ZS, Ahmmad RS. Resveratrol Supplementation Reduces Pain and Inflammation in Knee Osteoarthritis Patients Treated with Meloxicam: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Med Food.* 2018 Aug 30. doi: 10.1089/jmf.2017.4176. Epub ahead of print. PMID: 30160612.
 53. Hussain SA, Marouf BH, Ali ZS, Ahmmad RS. Efficacy and safety of co-administration of resveratrol with meloxicam in patients with knee osteoarthritis: a pilot interventional study. *ClinInterv Aging.* 2018 Sep 5;13:1621-1630. doi: 10.2147/CIA.S172758. PMID: 30233159; PMCID: PMC6130538.
 54. Patel T, Ishiuiji Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am AcadDermatol.* 2007 Nov;57(5):873-8. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.008. Epub 2007 May 10. PMID: 17498839.
 55. Barkin RL. The pharmacology of topical analgesics. *Postgrad Med.* 2013 Jul;125(4 Suppl 1):7-18. doi: 10.1080/00325481.2013.1110566911. PMID: 24547599.
 56. Galeotti N, Di Cesare Mannelli L, Mazzanti G, Bartolini A, Ghelardini C. Menthol: a natural analgesic compound. *Neurosci Lett.* 2002 Apr 12;322(3):145-8. doi: 10.1016/s0304-3940(01)02527-7. PMID: 11897159.
 57. Zhang J, Enix D, Snyder B, Giggey K, Tepe R. Effects of Biofreeze and chiropractic adjustments on acute low back pain: a pilot study. *J Chiropr Med.* 2008 Jun;7(2):59-65. doi: 10.1016/j.jcme.2008.02.004. PMID: 19674721; PMCID: PMC2682942.
 58. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD007393. doi: 10.1002/14651858.CD007393. pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 13;1:CD007393. PMID: 23450576.
 59. Patel R, Gonçalves L, Leveridge M, Mack SR, Hendrick A, Brice NL, Dickenson AH. Anti-hyperalgesic effects of a novel TRPM8 agonist in neuropathic rats: a comparison with topical menthol. *Pain.* 2014 Oct;155(10):2097-107. doi: 10.1016/j.pain.2014.07.022. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25083927; PMCID: PMC4220012.
 60. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Scott AC, Colvin LA. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer.* 2015 Sep;23(9):2769-77. doi: 10.1007/s00520-015-2642-8. Epub 2015 Feb 15. PMID: 25680765; PMCID: PMC4519585.
 61. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Scott AC, Colvin LA. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist. *Supportive Care in Cancer.* 2015 Sep;23:2769-77.
 62. Cortellini A, Verna L, Cannita K, Napoleoni L, Parisi A, Ficorella C, Porzio G. Topical Menthol for Treatment of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. *Indian J Palliat Care.* 2017 Jul-Sep;23(3):350-352. doi: 10.4103/IJPC.IJPC_23_17. PMID: 28827946; PMCID: PMC5545968.

Адрес за кореспонденция:

Ас.Светла Славова
Катедра „Биология”, Факултет Фарма-
ция”, МУ-Варна
e-mail: svetla.slavova@mu-varna.bg