СЪВРЕМЕННИ СХВАЩАНИЯ ЗА БОЛКАТА

РЕЗЮМЕ

СЪВРЕМЕННИ СХВАЩАНИЯ ЗА БОЛКАТА

Ив. Милановв

МБАЛНП „Св.Наум“, София

Болката е протективен феномен, свързан с увреждане на тъканите. При увреждане на тъканите започва синтез на арахидонова киселина, която по циклооксигеназния и липоксигеназния път се конвертира в простагландини чрез ензимите циклооксигеназа 1 и 2. Простагландините активират болковите рецептори и възниква ноцицептивната болка. При невропатната болка първоначалното събитие е увреждане на нервната система сгенериране на абнормни импулси.

Първата стъпка в лечението на болката е нейното определяне като ноцицептивна или невропатна,защото двата вида болка се повлияват от различни медикаменти. За лечението на ноцицептивната болка се използват аналгетици (опиоидни и по-рядко неопиоидни) и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Противовъзпалителните и аналгетични ефекти на НСПВС се осъществяват чрез потискане на ензима циклооксигеназа (COX). Невропатната болка се повлиява основно от антидепресанти (серотонин-норадреналин реъптейк инхибитори), които засилват ендогенната модулация на болката чрез десцендиращата булбо-спинална норадренергична и серотонинергична инхибиция и антиконвулсанти, които потискат абнормната невронна хипервъзбудимост и ектопичното генериране на импулси в аксона. Клиничната ефективност на тези медикаменти е свързана с около 50% намаляване на болката, което обуславя търсенето на алтернативни медикаменти. През последните години се обръща внимание на някои фитосубстанции, като curcumin, resveratrol umangifera indica,които могат да имат ефект върху ноцицептивната и невралатна болка.Curcumin е натурален продукт, който се екстрахира от корените на Curcuma

ABSTRACT

CONTEMPORARY VIEWS ON PAIN

Iv. Milanov

MHATNP „St. Naum“ - University Hospital, Sofia

Pain is a protective phenomenon caused by a tissue injury. After tissue injury a synthesis of arachidonic acid starts. It is converted to prostaglandins by the way of cyclooxygenase and lipoxygenase, using cyclooxygenase 1 and 2 enzymes. The prostaglandins activate nociceptors and generate the nociceptive pain. Injury of the nervous system and generation of abnormal impulses cause the neuropathic pain.

The first step of pain treatment is to evaluate the pain as nociceptive or neuropathic, as the treatment is different. The nociceptive pain is treated with analgesics (opioid and rarely non-opioid) and nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID). The anti-inflammatory and analgesic effects of NSAID are realized by inhibition of the enzyme cyclooxygenase (COX). The neuropathic pain is treated by antidepressants (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors), that enhance the endogenic pain modulation exerted by the descending bulbo-spinal noradrenergic and serotoninergic inhibition, and anticonvulsants that suppress the abnormal neuronal hyperexcitability and ectopic generation of axonal impulses. These drugs decrease pain with about 50%, so alternative medications are also needed.Some phytosubstances like curcumin, resveratrol and mangiferaindica are supposed to be effective against nociceptive and neuropathic pain. Curcumin is a natural product, an extraction of the roots of Curcuma longa. Resveratrol is a substance in the grapes and red wine. Mangiferin is natural flavonoid that is extracted by the leaves and fruit of Mangiferaindica. Curcumin, resveratrol u mangiferin posses a synergic effect against nociceptive and neuropathic pain and might be useful as a complimentary antinociceptive therapy,together with the traditional drugs.

Key words: pain, neuropathic, nociceptive

longa. Resveratrol се съдържа в гроздето и червеното вино. Mangiferin е натурален флавонаид, който се получава чрез екстракция от листата и плода на Mangifera indica. Curcumin, resveratrolu mangiferin имат синергичен ефект при ноцицептивна и невропатна болка ибиха могли да се използват като добавъчна терапия към утвърдените медикаменти.

Ключови думи: болка, невропатна, ноцицептивна

Болката е сензорен протективен механизъм, който предупреждава пациента за настъпило увреждане на тъканите (46).

Когато тъканта се увреди, се разкъсват клетъчните мембрани и се активират фосфолипазите. В следващите минути липидната пероксидация и мембранната хидролиза освобождават полиненаситени мастни киселини, които увреждат тъканите чрез пътя на арахидоновата киселина и еикосаноидите. Клетъчната мембрана започва синтез на арахидонова киселина „de novo“ чрез фосфолипаза от фосфолипидни прекурсори и мастни киселини (4,17). Освободената арахидонова киселина е субстрат за циклооксигеназата, пероксидазата и каскада от ензимни реакции по два основни ензимни пътя: циклооксигеназния и липоксигеназния (17,32). Арахидоновата киселина се конвертира в нестабилни циклични ендопероксидази PGG2 и PGH2, които се превръщат в по-стабилните простагландини PGE2 и PGF2 под влияние на конститутивния ензим циклооксигеназа-1 (COX-1) и индуцируемият при възпаление ензим COX-2. Изоформата COX-2 се синтезира само във възпалените тъкани исе индуцира от наличието на цитокини.Количеството на COX2 нараства особено много при наличие на хроничен възпалителен процес. COX2 трансформира арахидоновата киселина в простагландини (PGE2), които предизвикват възпалителните реакции и болката (4,12). Втората каскада, която възниква след увредата е свързана с освобождаване на токсични медиатори, които са страничен продукт на ексцитотоксичните и възпалителни процеси. Повишава се нивото на интерлевкин 1-β, COX2, азотно-оксидна синтетаза, тумор некротизиращ фактор-свързан лиганд, предизвикващ апоптоза, тумор некротизиращ фактор алфа, динорфин и други.Възпалителните цитокини и хемокини директно активират или модифицират активността на ноцицепторите и водят до възникване на спонтанна болка и хиперсензитивност към болкови стимули (46). Инфилтриращите имунни клетки в мястото на лезията (макрофаги, лимфоцити и неутрофили) секретират хемокини и цитокини, които сензитизират и повишават активността на първичните аферентни ноцицептивни неврони в заднокоренчевия спинален ганглии (DRG).

Болковите рецептори, наречени ноцицептори, са локализирани в терминалите на първичните аферентни неврони. Когато се активират, те трансформират болезнените химични, механични или термални стимули в деполяризиращи токове, които индуцират акционни потенциали (46). Акционните потенциали достигат до различни структури на централната нервна система и се разчитат като болка. Тази болка, която възниква в резултат на активиране на болковите рецептори в различни тъкани, се нарича ноцицептивна (1). Тя обикновено е остра и преминава след заздравяването на тъканната увреда (1).

Нарушеният баланс в продукцията на различни цитокини (интерлевкини IL-1β, IL-15, IL-6, тумор некротизиращ фактор и простагландини) има важна роля в патогенезата на болковите синдроми (35). Продукцията на цитокини се регулира от нуклеарни фактори (основно NF-κB),

които повлияват експресията на информационната РНК (mRNA)за съответните цитокини или-ензимите, които метаболизират съответните цитокини (35). При хронични възпалителни заболявания е нарушена генната експресия в първичните ноцицептивни неврони (23). Това води до експресия на нарушен фенотип ноцицептори, продължително нарастване на вторичните пратеници (протеин кинази и COX-2 ензим) в гръбначния мозък и до хронифициране на болката (1).

При невропатната болка първоначалното събитие е увреждане на нервната система. Генерирането на абнормни импулси в соматосензорната система е непосредствената причина за невропатната болка. Те се предизвикват донякъде от периферна сензитизация (повишена възбудимост на болковите рецептори), която води до повишена аферентация.Инфламаторните цитокини и другите медиатори на възпалението сензитизират терминалите на първичните аферентни ноцицептори чрез повишаване на възбудимостта на волтажно-зависимите натриеви йонни канали (28). Удължаването на средното време на отваряне на каналите и промяната в тяхната проводимост, променя йонните токове и има същият ефект върху възбудимостта на невроните, като увеличаването на броя на каналите. Те предизвикват аферентна хипервъзбудимост, възникваща спонтанно или в отговор на физични, термални и химически стимули (9). Намалява прагът на възбуда на рецепторите и те се активират при по-нисък интензитет на стимулите (41). Болковите сигнали предавани към задния рог се усилват и тяхната продължителност нараства. Клинично това се проявява с хипералгезия в мястото на увредата (първична хипералгезия) и алодиния.

От друга страна аксонната увреда води до нарушена експресия на натриеви канали в аксоните. Възниква повишена възбудимост и вероятност за възникване на спонтанни, абнормни, ектопични, високочестотни залпове при прагова възбуда. Разрядите възникват в първичните аферентни спонтанно, но се повишава и честотата на разрядите в отговор на нормални стимули (28). Импулсите се генерират ектопично – вместо в ноцицепторите, в увредената част на аксона. Аксоните, вместо трансмитери на импулсите, се превръщат в генератори на ектопични залпове, спонтанно и към неадекватни стимули. Нормално болковите нервни импулси възникват в ноцицепторите, само в отговор на адекватни стимули в областта на сетивните окончания, а аксонът само ги пренася към централната нервна система. Повишената активност на първичните аферентни от сензитизираните ноцицептори и спонтанните аферентни залпове, водят до нарастване на ноцицептивната аферентация към задно-роговите неврони и възникване на централна сензитизация.

Волтажно-зависимите натриеви канали са важни за патогенезата на хроничната невропатна болка (46). Нарушената генна експресия, трафик и кинетика на каналите се развиват за часове до дни след увредата. Най-голямо значение имат Nav1.8 каналите в невроните на задно-коренчевите спинални ганглии. Хемокин CCL2 се свързва с CCR2 рецепторите в първичните аферентни неврони и участва в повишаването на тяхната сензитизация към болкови стимули (46). CCL2 осъществява ефекта си посредством регулиране на експресията и гъстотата на Nav1.8 каналите (46). Предизвиква повишаване на експресията на Nav1.8 каналите, което води до повишена възбудимост и възникване на спонтанни ектопични залпове в невроните на задно-коренчевите спинални ганглии (46). В регулирането на този феномен участва протеин киназа С (PKC), която активира NF (нуклеарен фактор)-κB пътя, водещ до нарастване на Nav1.8 каналите.

Глията (микроглия и астроцити) в периферните нерви, спиналните ганглии, гръбначния и главния мозък има съществено участие във възникването и засилването на болката (42). Неак-

тивираната глия няма отношение към болковата трансмисия. При възпаление, увреда на периферни нерви или на гръбначния мозък глията се активира (42). При увреда на периферните нерви от първичните аферентни терминали се освобождават невротрансмитери и невроактивни субстанции (възбудни аминокиселини, калцитонин генно-свързан пептид, глутамат, аденозин трифосфат и субстанция Р), които активират глията. Увредата на нервната система води до освобождаване на азотен оксид, простагландини и фракталкин, които също активират глията (42).

През последните години се натрупват нови данни за участието на сигналите от спиналната микроглия в развитието на невропатната болка (38). След увредата на периферен нерв, микроглията се трансформира в реактивно състояние чрез експресия на различни гени, като клетъчни повърхностни рецептори (включително пуринергични рецептори) и проинфламаторни цитокини, които активират синаптичната трансмисия между заднороговите неврони (38). Макрофагите и микроглията експресират пуринергични P2X рецептори, които са важни за възникване на невропатната болка (45). Когато се активира, глията отделя невроактивни субстанции, свързани с развитието на хипералгезия, като глутамат, аспартат, простагландини, арахидонова киселина и реактивни кислородни частици, като азотен оксид (44). Проинфламаторните цитокини отделяни от различните глиални клетки имат синергично действие и засилват болката (42). Потискането на функцията или експресията на микроглията потиска болковата хиперсензитивност към механични стимули (тактилна алодиния), която е важен симптом на невропатната болка (38). Транскрипционния фактор IRF8 (интерферон регулиращ фактор 8) е важен регулатор на генната експресия в микроглията, настъпваща след увреда на периферен нерв (38).

Централната сензитизация е свързана с потискането на стволовата десцендираща инхибиция и засилване на стволовата десцендираща серотонинергична фацилитация (41). Десцендиращите инхибиторни системи се активират при възпаление и болка като компенсаторен механизъм за асцендиращата ноцицептивна аферентация и възникващата централна сензитизация (6,29). Болковите стимули активират стволовите ядра свързани с десцендиращата антиноцицепция и предпазват от ексцесивна болка, като намаляват болковите сигнали. Десцендиращите пътища, потискащи болката започват от различни стволови ядра и използват различни невромедиатори. Те се превключват през периакведуктални сиви ядра и ростралната вентромедиална част на продълговатия мозък и достигат до заднороговите неврони (29).Серотонинергичния път от nucleus raphe magnus към вентромедиалната част на ствола е основна болкова модулираща система (6). Серотонинът осъществява ефекта си върху ноцицептивната трансмисия на нивото на задния рог чрез различни рецепторни субтипове (6). Десцендиращата норадренергична система има връзка с множество стволови ядра и представлява важно реле за десцендиращата антиноцицептивна активност. Произхожда от аксони от няколко норадренергичните стволови клетъчни групи в тегментума на pons, включително от locus ceruleus. Те достигат до телата на невроните и интерневроните в задния рог на гръбначния мозък чрез вентролатералните пътища (6).

Първата стъпка в лечението на болката е нейното определяне като ноцицептивна или невропатна (13). Това се налага поради факта, че двата вида болка се повлияват от различни медикаменти.

Процесът на заздравяване на лезията, след който острата болка изчезва се осъществява от природата. За подпомагане на този процес може да се осигури локална околна среда около ноцицепторите, която да не предизвиква тяхното активиране, а да благоприятства заздравява-

нето на тъканите.

За лечението на острата ноцицептивна-болка се използват аналгетици (опиоидни и по-рядко неопиоидни) и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), които блокират ноцицепцията. Аналгетичният ефект на опиоидните аналгетици се осъществява чрез μ, κ и δ рецептори в централната нервна система (22). Активирането на μ и κ рецепторите в периферните тъкани повлиява възпалението и има антихипералгезична активност (22). Намаляват аферентната трансмисия към централната нервна система, обработката на болковите стимули и предотвратяват централната фацилитация (22,33). Осъществяват своя ефект чрез модулация на задните рога на гръбначния мозък посредством два различни механизма. Предотвратяват отделянето на възбудни невротрансмитери от тънките първични аферентни влакна и предизвикват хиперполяризация на вторите неврони на болката. На супраспинално ниво активират десцендиращите инхибиторни пътища, които модулират заднороговата активност. Активирането на опиоидните рецептори потиска освобождаването на ГАМК в периакведуктално сиво вещество на средния мозък, което е свързано с централния контрол на ноцицептивната трансмисия. Следователно опиоидите блокират ГАМК, засилват десцендиращият инхибиторен контрол и намаляват болковата трансмисия. Те активират инхибиторните спинални серотонинергични и норадренергични системи и потискат първичните ноцицептивни аферентни и заднороговите гръбначномозъчни неврони (3).

Противовъзпалителните и аналгетични ефекти на НСПВС се осъществяват чрез потискане на ензима циклооксигеназа (COX), наречен още простагландин синтетаза (17). По този начин те възпрепятстват превръщането на арахидоновата киселина в мястото на увредата в простагландини (PGE1 и PGE2), които медиират възпалението и болката. Намаляват периферната синтеза на простагландин, рецепторната и заднорогова сензитизация (33). НСПВС имат и други механизми на действие свързани с липоксигеназната активност, модификация на различни клетъчни и възпалителни процеси (17). Те се вмъкват в липидния слой на клетъчната мембрана и интерферират с някои мембранни процеси като оксидативната пролиферация в митохондриите, ензимната активност на никотинамид-аденин динуклеотид фосфат оксидазата (NADPH) и С фосфолипазата (17).

Невропатната болка не се повлиява от тези медикаменти или се повлиява при прилагане на по-високи дози (13).Медикаментите за лечение на невропатната болка взаимодействат с механизмите за обработка на болката чрез различни фармакологични механизми (34). Невропатната болка се повлиява основно от антидепресанти (серотонин-норадреналин реъптейк инхибитори), които засилват ендогенната модулация на болката чрез десцендиращата булбо-спинална норадренергична и серотонинергична инхибицияи антиконвулсанти, като pregabalinи gabapentin (13). Ефективни са антиконвулсантите, които чрез своите мембранно-стабилизиращи ефекти въздействат върху волтажно-зависимитейонни канали,стабилизират мембранната деполяризация,потискат абнормната невронна хипервъзбудимост и ектопичното генериране на импулси в аксона (26). Използват се модулатори на волтажно зависимите натриеви канали (carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine) и блокери на волтажно зависимите калциеви канали (gabapentin, pregabalin).

Клиничната ефективност на тези медикаменти е свързана с около 50% намаляване на болката (39). Това обуславя търсенето на алтернативни медикаменти, като специфични инхибитори на цитокините, противовъзпалителни цитокини, инхибитори на транскрипционните фактори и модулатори на активността на

глията, които да повлияват ефективно ноцицептивната и невропатна болка (8,24).

През последните години се обръща внимание на някои фитосубстанции, катосurcumin, resveratrol umangifera indica,които потенциално могат да имат ефект върху ноцицептивната и невралатна болка.

Curcumin е натурален продукт, полифенол, основен куркуминоид, който се екстрахира от корените на Curcuma longa (12).Куркумата е растение, описано от Linnaeus през 1753 година,от което са известни над 130 разновидности. Наименованието произхожда от арабски език (kurkum). Има данни, че curcumin повлиява ноцицептивната болка и възпалението, като потиска ензимите циклооксигеназа 2 (COX2) и липоксигеназа (LOX), които са свързани с възпалението (12,18). Липоксигеназата трансформира арахидоновата киселина в левкотриени, които участват в привличането на левкоцити в мястото на възпалението (12). Противовъзпалителните свойства на куркумата са свързани с модулацията и на другитранскрипционни фактори (STAT3, Nrf2), които са отговорниза синтеза на проинфламаторни цитокини, като интерлевкин (IL)-1, IL-2, IL-6и тумор некротизиращ фактор (TNF) алфа (10,11). Потиска и отделянето на азотен оксид, с което намалява ноцицептивните стимули (31).

От друга страна curcumin потиска активацията на транскрипционния нуклеарен фактор каппа В (NF- кВ) и по този начин потиска експресията на Nav1.8 каналите, възникването на спонтанни ектопични залпове в невронитена заднокоренчевите спинални ганглии и съответно невропатната болка (12). NF-кВ е най-важният транскрипционен фактор, участващ във възпалителните реакции (35). Той участва в регулирането на продукцията на всички инфламаторни фактори, включително азотен оксид (NO), TNF-α и интерлевкин IL-1β.

Повлиява диабетната невропатна болка и термалната хипералгезия, посредством потискането на тумор некротизиращ фактор алфа и освобождаването на азотен оксид (31). Установено и редуциране на интензивността на механичната и топлинна сензитизация, свързани с невропатната болка (30). Първичната хипералгезия към топлинни стимули при невропатната болка се дължи на сензитизация на терминалите на първичните ноцицептивни аферентни. Те експресират чувствителни към топлина йонни канали TRPV1, които се сензитизират от инфламаторните медиатори с последващ спад на прага за топлина (37). Curcumin потиска активността и на йонните канали, свързани с преходен рецепторен потенциал, като, катионен канал с преходен рецепторен потенциал 1 (TRPA1) и катионен канал с преходен рецепторен потенциал от подвид V,1 (TRPV1), които участват в ноцицепцията и топлинната сензитизация (10).

Ефекта върху невропатната болка може да се дължи и на установеното потискане на активирането на астроцитите в задния гръбначно мозъчен рог, потискане на фосфорилацията на екстрацелуларната сигнал-регулирана киназа (ERK)и активирането на ERK сигналните пътища (20). Глиалните клетки, особено астроцитите и микроглията в централната нервна система и вътреклетъчните ERK сигнални пътищасе активират при различни болкови стимули и имат роля в развитието на хроничната болка (20). Активираните глиални клетки могат да активират множество вътреклетъчни сигнални пътища, а потискането на тяхната активация повлиява невропатната болка (20).

Curcuminповлиява невропатната болка, като въздейства и върху μ и δ опиоидните рецептори, както и върху десцендиращата моноаминергична система, свързана със спиналнитеβ2адренорецептори и 5-HT1A серотонинови рецептори (47,49). Модулирането на нивата на допамин, серотонин и норадреналин обяснява антидепресивните свойства на куркумина и възможността за повлияване на невропатната болка (21).

Клиничното приложение на комбинацията от куркумин и алфа-липоева киселина заедно с нестероидно противовъзпалително средство, при пациенти със смесени (ноцицептивни и невропатни) болки в гърба вследствие на дискова херния, показва повлияване на болковия синдром (11). Невропатната болка намалява с 66%, а дозите на нестероидното противовъзпалително средство могат да бъдат намалени с 40% (11).

Curcumin,приложен в доза от 400 mg, има аналгетичен ефект, който е сравним с прилагането на 1 g acetaminophen, но е по-нисък от единична доза от 100 mg nimesulide (10).

Curcumin има лоша орална бионаличност, поради ограничената абсорбция в червата и силния чернодробен метаболизъм чрез ензими на фаза 2 (11). При свързването му с липиден вектор, каквато е алфа липоевата киселина, кинетичните ограничения намаляват и пероралното приложение на curcumin е по-ефективно (11).

Resveratrol е фенолов мономер, полифенол, който се съдържа в гроздето и червеното вино (36,48). Привлякъл е вниманието на изследователите след установяване на т.н. френски парадокс – ниска заболяемост от кардиоваскуларни заболявания при хората в южна Франция, които консумират мазни храни (35). Този парадокс е обяснен с приема на resveratrol с червеното вино.В червеното вино обаче съдържанието на resveratrol е само 6 mg/L, при необходима дневна доза от 25 mg (2). Resveratrol повишава каталитичната активност на ензима SIRT1, от семейството на сиртуините (2). Този ензим има ключова роля в невродегенерацията, оксидативния стрес и възпалението. SIRT1 деацитилира и потиска c-JUN, компонент от транскрипционния фактор активаторен протеин -1 (AP-1), като по този начин намалява гените, свързани с възпалителните и стресови отговори.

Resveratrol повлиява ноцицептивната болка, като потиска COX-1, COX-2 и липопероксидацията (5,27,35,40). Resveratrol потиска активацията NF-κB и по този начин намалява експресията на гените кодиращи продукцията на TNF - α, iNOS, IL - 1 βи IL-6 (35,36).

В експериментален модел повлиява термалната хипералгезия при невропатна болка и има антидепресивен ефект посредством въздействие върху спиналните 5-HT7 и супраспиналните 5-HT1A серотонинови рецептори (48).

Resveratrol е липофилна молекула, която се абсорбира лесно след перорален прием (35,7). Метаболизира се бързо, поради което бионаличността му е само 1%. В дози до 5 ддневно се понася добре от пациентите (25,40).

Mangifera indica е разновидност на манго, описана от Linnaeus през 1753 година. Растението съдържа тритерпени, флавоноиди, фитостероли и полифеноли (15). Mangiferin е фенол, основна съставка на mangifera indica,натурален флавонаид, който се получава чрез екстракция от листата и плода на Mangifera indica (19).

Смята се, че повлиява ноцицептивната и невропатната болка (14). Ефекта върху ноцицептивната болка е по-изразен, отколкото върху невропатната (15). Потиска експресията на COX-2 и намалява синтеза на PGE2 (16,25,43).Противовъзпалителните и аналгетични свойства се обясняват с потискането не само на циклооксигеназния, но и на липоксигеназния път и на тумор некротизиращ фактор алфа (16). Mangiferin потиска активацията на NF-κB медийрана от TNF-α и експресията на гени, свързани със синтеза на проинфламаторни цитокини (14,25). Mangiferin осъществява антиноцицептивен ефект и като активира пътя на NO–цикличните GMP-ATP-чувствителни Кю канали (19). Част от антиноцицептивните ефекти на mangiferin се медиират чрез опиоидергичната система, посредством активиране на δ,κи μ опиоидните рецептори (19).

Curcumin, resveratrolu mangiferin имат вероятно синергичен ефект при заболявания със смесена (ноцицептивна и невропатна) болка и възпалителен компонент (25). Потенциално те

биха могли да се използват като добавъчна терапия към утвърдените медикаменти за лечение на ноцицептивната и невропатна болка. Все още обаче няма проведени клинични проучвания при хора, не са изяснени и необходимите дневни дози на всяка от съставките.

Адрес за кореспонденция:
чл. кор. проф. Д-р Иван Миланов, д.м.н.
МБАЛНП „Св. Наум“
ул. Любен Русев 1
София 1407

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Болка в неврологичнатапрактика.Медицина и физкултура, София, 2009, 367 стр.
2. Albani, D.,Polito, L.,Signorini, A.,Forloni, G.Neuroprotective properties of resveratrol in different neurodegenerative disorders.BioFactors, 2010, 36, 5, 370–376.
3. Argoff, C.E., Katz, N., Backohja, M. Treatment of postherpetic neuralgia: A review of therapeutic options. Journal of pain and symptom management, 2004, 28, 4, 396-411.
4. Audette, J., Frontera, W. Assessment and treatment of pain in sports injuries. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 444-455.
5. Bazzo, K.O., Souto, A.A., Lopes, T.G., Zanin, R.F., Gomez, M.V., Souza, A.H., Campos, M.M., Evidence for the analgesic activity of resveratrol in acute models of nociception in mice. J. Nat. Prod.,2013, 76, 1, 13-21.
6. Benarroch, E.E. Descending monoaminergic pain modulation. Neurology, 2008, 71, 217-221.
7. Cottart, C.H.,Nivet-Antoine, V.,Laguillier-Morizot,C.,Beaudeux,J.L. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. Mol. Nutr. Food Res., 2010, 54, 1–10.
8. De Leo, J.A., Tawfik, V.L., La Croix-Fralish, M.L. The tetrapartite synapse: Path to CNS sensitization and chronic pain. Pain, 2006, 122, 17-21.
9. Devor, M. Pathophysiology of nerve injury. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 261-276.
10. Di Pierro,F., Rapacioli,G., Di Maio,E.A., Appendino,G., Franceschi,F., Togni,S. Comparative evaluation of the pain-relievingproperties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen.Journal of Pain Research, 2013, 6, 201–205.
11. Di Pierro,F.,Settembre,R. Safety and efficacy of an add-on therapy with curcuminphytosome and piperine and/or lipoic acid in subjects with a diagnosis of peripheral neuropathy treated with dexibuprofen.Journal of Pain Research, 2013, 6, 497–503.
12. Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., Dicato, M., Diederich, M.Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin.Cancer Letters, 2005, 223, 2, 181-190.
13. Gallagher, R.M. Management of neuropathic pain. Clin. J. Pain, 2006, 22, 1, Suppl. S2-S8.
14. Garrido-Suarez, B.B., Garrido, G., Delgado, R., Bosch, F., Del, C.,Rabн, M.A.Mangiferaindica L. extract could be used to treat neuropathic pain and implication of mangiferin. Molecules, 2010, 15, 9035–9045.
15. Garrido, G., Gonzalez, D.,Delporte, C., Backhouse, N., Quintero, G., Nunez-Selles,A.J., Morales,M.A.Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Mangiferaindica L. Extract (Vimang). Phytother. Res., 2001, 15, 18–21.
16. Garrido, G., Gonzalez, D.,Lemus, Y.,García, D.,Lodeiroa, L., Quintero, G.,Delporte, C.,Nъcez-Selles, A.J., Delgado,R. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of MangiferaindicaL. extract (VIMANG®).Pharmacological Research, 2004, 50, 2, 143–149.
17. Honig, S.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Handbook of pain management. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 165-172.
18. Huang, M.T.,Lysz, T., Ferraro, T.,Abidi, T.F.,Laskin, J.D.,Conney, A.H. Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. Cancer Res., 1991, 51, 813–819.
19. Izquierdo, T., Espinosa de los Monteros-Zuciga, A., Cervantes-Duran, C., Lozada, M.C., Godinez-Chaparro,B.Mechanisms underlying the antinociceptive effect of mangiferin in the formalin test.Eur. J.Pharmacol., 2013,718, 1-3, 393-400.
20. Ji, F.T., Liang, J.J., Liu, L., Cao, M.H., Li, F. Curcumin exerts antinociceptive effects by inhibiting the activation of astrocytes in spinal dorsal horn and the intracellular extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in rat model of chronic constriction injury. Chinese Medical Journal, 2013, 126, 6, 1125-1131.
21. Kulkarni, S.K., Dhir, A.,Akula,K.K. Potentials of curcumin as an antidepressant. TheScientificWorld Journal, 2009, 9, 1233–1241.
22. Lipman, A.G., Jackson, K.C. Opioid pharmacotherapy. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 583-600.
23. Magerl, W., Klein, T. Experimental human models of neuropathic pain. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 503-516.
24. Manning, D.C. The role of neuroimmune activation in chronic neu-

ropathic pain and new targets for therapeutic intervention.In Emerging Strategies for the Treatment of Neuropathic Pain. Campbell, J.N., Basbaum, A.I., Dray, A., Dubner, R., Dworkin, R.H., Sang, Ch.N.eds., IASP Press, Seattle, WA, USA, 2006, 161-192 pp.

25. Matkowski, A., Kus, P., Gyralska, E., Wokniak, D. Mangiferin – a bioactive xanthonoid, not only from mango and not just antioxidant. Mini Rev. Med. Chem., 2013, 13, 439–455.
26. McQuay, H. G., Wiffen, P. Antidepressants and anti-epileptics for neuropathic pain. In: Neuropathic pain. Bennett, M.I. ed., Oxford University Press, New York, 2007, 79-87.
27. Nakata, R., Takahashi, S., Inoue,H. Recent advances in the study on resveratrol. Biol. Pharm. Bull., 2012, 35, 3, 273—279.
28. Ossipov, M.H., Porreca, F. Descending excitatory systems. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 193-210.
29. Pertovaara, A., Almeida, A. Descending inhibitory systems. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 179-192.
30. Sahbaie,P., Sun, Y., Liang, D.Y., Shi, X.Y., Clark,J.D. Curcumin Treatment Attenuates Pain and Enhances Functional Recovery after Incision. Anesth.Analg., 2014, 118,6,1336–1344.
31. Sharma, S., Kulkarni, S.K., Agrewala, J.N., Chopra, K. Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain.Eur. J.Pharmacol., 2006, 536, 3, 256-261.
32. Simon, L.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H. eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 616-626.
33. Simopoulos, T.T. Preemptive analgesia. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 430-437.
34. Sindrup, S.H., Finnerup, N.B., Otto, M., Jensen, T.S. Principles of pharmacological treatment. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 843-853.
35. Smejkal,K. Selected natural phenolic compounds – potential treatment for peripheral neuropathy?CeskaSlov. Farm., 2014, 63, 55–70.
36. Smoliga, J.M., Baur, J.A., Hausenblas,H.A. Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials. Molecular Nutrition & Food Research, 2011, 55, 8, 1129–1141.
37. Treede, R.D. Pain and hyperalgesia: definitions and theories. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 3-10.
38. Tsuda, M., Masuda, T., Tozaki-Saitoh, H., Inoue, K.Microglial regulation of neuropathic pain.J.Pharmacol.Sci., 2013, 121, 2, 89-94.
39. Twining, C.M., Sloane, E.M., Milligan, E.D., Chacur, M., Martin, D.,Pooles, S., Marsh, H., Maier, S.F., Watkins, L.R. Peri-sciatic proinflammatory cytokines, reactive oxygen species and complement induce mirror-image neuropathic pain in rats. Pain, 2004, 110, 299-309.
40. Udenigwe, C.C.,Ramprasath, V.R.,Aluko, R.E., Jones,P.J.H. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. Nutrition Reviews, 2008, 66, 8, 445–454.
41. Urch, C.E. Pathophysiology of neuropathic pain. In: Neuropathic pain. Bennett, M.I. ed., Oxford University Press, New York, 2007, 9-16.
42. Watkins, L.R., Wieseler-Frank, J., Milligan, E.D., Johnston, J., Maier, S.F. Contribution of glia to pain processing in health and disease. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 309-323.
43. Wauthoz,N., Balde,A., Balde,E.S., Van Damme,M., Duez,P. Ethnopharmacology of Mangiferaindica L. bark and pharmacological studies of its main C-Glucosylxanthonemangiferin.International Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 2007, 1, 2, 112-119.
44. Westlund K. N. The dorsal horn and hyperalgesia. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 103-125.
45. Wood, J.N. Molecular mechanisms of nociception and pain. In: Handbook of clinical neurology. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 49-59.
46. Zhao, R., Pei, G.X., Cong, R., Zhang, H., Zang, C.W., Tian, T. PKC-NF-κB are involved in CCL2-induced Nav1.8 expression and channel function in dorsal root ganglion neurons.Biosci. Rep., 2014,34, 3,pii: e00111. doi: 10.1042/BSR20140005.
47. Zhao, X., Xu, Y.,Zhao, Q., Chen, C.R., Liu, A.M., Huang, Z.L. Curcumin exerts antinociceptive effects in a mouse model of neuropathic pain: descending monoamine system and opioid receptors are differentially involved.Neuropharmacology, 2012,62, 2, 843-854.
48.Zhao, X., Yu, C., Wang, C., Zhang, J.F., Zhou, W.H., Cui, W.G., Ye, F., Xu, Y. Chronic resveratrol treatment exerts antihyperalgesic effect and corrects co-morbid depressive like behaviors in mice with mononeuropathy: Involvement of serotonergic system. Neuropharmacology, 2014, 85, 131-141.
49. Zhu, Q., Sun, Y., Yun, X.,Ou, Y., Zhang W., Li,J.X. Antinociceptive effects of curcumin in a rat model of postoperative pain.Scientific Reports, 2014,4, 4932, 1-4.