

РЕФЕРАТИВНИЙ ПЕРЕКЛАД

Ліки, біль та харчування. Чи є зв'язок?

В обзорі йде мова про вплив їжі на сприйняття, появу чи полегшення болю. Також висвітлюються деякі питання взаємодії їжі з ліками.

Ключові слова: біль, їжа, ліки, харчування.

Джерело: PAIN, 2012, 153,1993–1996

R.F. Bell¹, J. Borzan², E. Kalso³, G. Simonnet⁴

¹ Центр лікування болю та паліативної медицини / Регіональний центр вдосконалення паліативної медицини, університетський госпіталь haukeland університетської, Берген 5021, Норвегія

² Кафедра анестезіології та медицини критичних станів, Університет Джона Хопкінса, Балтімор, Меріленд 21205, США

³ Клініка з лікування болю, кафедра анестезії та інтенсивної терапії, Гельсінський університет, Центральна лікарня та інститут клінічної медицини, медичний факультет, Гельсінський університет, Гельсінкі, Фінляндія

⁴ Hom eostasie-Allostasie-Pathologie-R ehabilitation, CNRS UMR 5287 — INCIA, Institut de Neurosciences cognitives et integratives d Aquitaine, Universite Victor Segalen, Бордо, Франція

Вступ

Необхідність правильного харчування для підтримки здоров'я та профілактики захворювань добре відома. Специфічні потреби в поживних речовинах має центральна нервова система. Наприклад, такі незамінні жирні кислоти як ейкозапентанова, арахідонова, а також триптофан не синтезуються в організмі, а надходять із їжею. Недостатність вітаміну В12 і фолієвої кислоти призводить до периферичної невропатії, а нестача вітаміну D викликає біль в м'язах і кістках. В розвинених країнах, як і раніше, зустрічається цинга, яка супроводжується болем в кістках та м'язах [22,38]. Неправильне харчування — зростаюча проблема в промислових країнах, пов'язана з великою кількістю і доступністю некорисних харчових продуктів [35]. Харчові добавки та здоров'я людини — поняття, які сьогодні починають пов'язувати все частіше. У цьому напрямку проводиться безліч досліджень, в результаті яких виявляється чимало нових фактів. Багато сучасних вчених вважають, що збільшення в раціоні штучних добавок і зменшення споживання свіжих продуктів є однією з основних причин збільшення випадків захворюваності на рак, астму, ожиріння, діабет і депресію. Так, у 2003 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я було опубліковано звіт, присвячений глобальній зміні раціону в результаті урбанізації, індустріалізації і глобалізації ринку та його впливу на розвиток хронічних захворювань [12]. Висококалорійна їжа, збільшення споживання транс-жирів та цукру при зниженому споживанні складних вуглеводів, клітковини, овочів та фруктів, все це відноситься до несприятливих змін в раціоні. Сучасні режими харчування вважаються фактором ризику, і, як зазначає ВООЗ, є основним визначальним фактором хронічних захворювань. Іншими визначальними факторами є розлад харчової поведінки, харчові алергії та дієти для схуднення.

Можливо, тактика правильного харчування зможе підвищити ефективність лікування хронічних захворювань, які супроводжуються болем. Тактика насамперед

повинна бути спрямована на обмеження споживання продуктів, які можуть спричинити біль або знизити ефективність знеболюючих препаратів, а також на забезпечення достатнього надходження вітамінів та незамінних амінокислот, які сприяють зниженню болю.

Баланс співвідношення омега-3/омега-6

В першу половину ХХ століття якість і кількість вживаних жирів значно змінилася. Вживання рослинних жирів збільшилося за рахунок зменшення вживання тваринних жирів. Багато рослинних олій, наприклад соєва, містять омега-6 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), у той же час знизилася споживання омега-3 ПНЖК з риби і морепродуктів. Жирні кислоти омега-6 і омега-3 конкурують за метаболізацію ферментними системами і можуть заміщувати одна одну. Рекомендоване співвідношення омега-6/омега-3 становить від 4:1 до 2:1 [19]. Дослідженнями встановлено, що живий організм не синтезує лінолеву і ліноленову кислоти, вони можуть надходити лише з їжею [4]. Залежно від вихідної жирної кислоти синтезовані ейкозаноїди мають різну структуру і біологічну дію на організм, часто прямо пропорційну. Ейкозаноїди, утворені з омега-3 жирів, а саме з ейкозапентаєнової кислоти, мають протизапальну, протиалергічну дію, розріджують кров і попереджають утворення тромбів, покращують кровообіг, розширюють кровносні судини та знижують артеріальний тиск. Навпаки, ейкозаноїди, синтезовані з арахідонової кислоти (омега-6), сприяють розвитку запалення, алергії, злипанню тромбоцитів і утворенню тромбів, звужують судини. Винятком є простагландин Е1, який утворюється з γ-ліноленової кислоти (омега-6) і має протизапальну дію, уповільнює визволення гістаміну, зменшуючи алергійний компонент запалення. Клінічними дослідженнями доведено, що дефіцит у клітинах есенціальних ПНЖК (особливо омега-3) формує високий потенціал запалення.

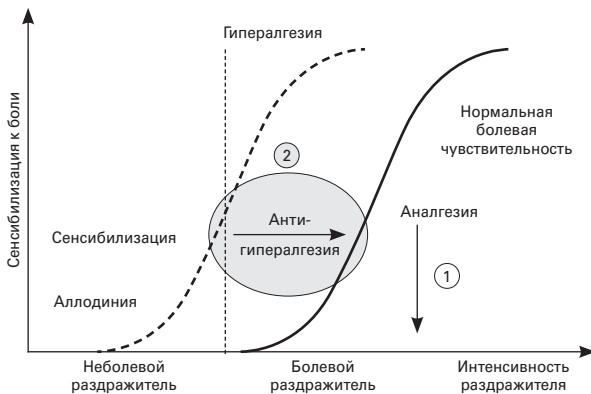
Тому дуже важливим є введення до складу харчових раціонів таких жирових продуктів, які забезпе-

чать необхідний для фізіологічних потреб організму баланс есенціальних кислот омега-6 та омега-3 [6,32]. Співвідношення омега-3/омега-6 в раціоні здатне сильно вплинути на біль, обумовлений запаленням. Відома роль омега-6 ПНЖК при остеоартриті [26]. Недавні результати доклінічних досліджень дають підстави припускати специфічну роль резольвінів, що утворюються з омега-3 ПНЖК, в регуляції каналів з транзиторним рецепторним потенціалом [24]. При системному огляді 17 рандомізованих контрольованих досліджень було зроблено висновок, що додання до раціону омега-3 ПНЖК, за словами пацієнтів, зменшує інтенсивність болю в суглобах, тривалість ранкової скрутості, кількість хворобливих суглобів і частоту споживання нестероїдних протизапальних препаратів при ревматоїдному артриті та болях в суглобах [15].

Рецептори глутамата/N-метил-D-аспартата, харчові поліаміни та магній

Ці нейробиологічні зміни ведуть як до периферичної, так і до центральної сенситизації, сприяючи посиленню [39] переданих больових сигналів, що клінічно проявляється гіпералгезією/аллодинією (рис. 1). Цей процес сприяє розвитку хронічного болю. Зменшення або запобігання центральної сенситизації дає нові можливості для інноваційних терапевтичних стратегій, таких як дієтотерапія, здатних доповнити дію класичних знеболюючих препаратів. Цікаво відзначити, що процеси сенситизації підтримуються нейронними системами, що

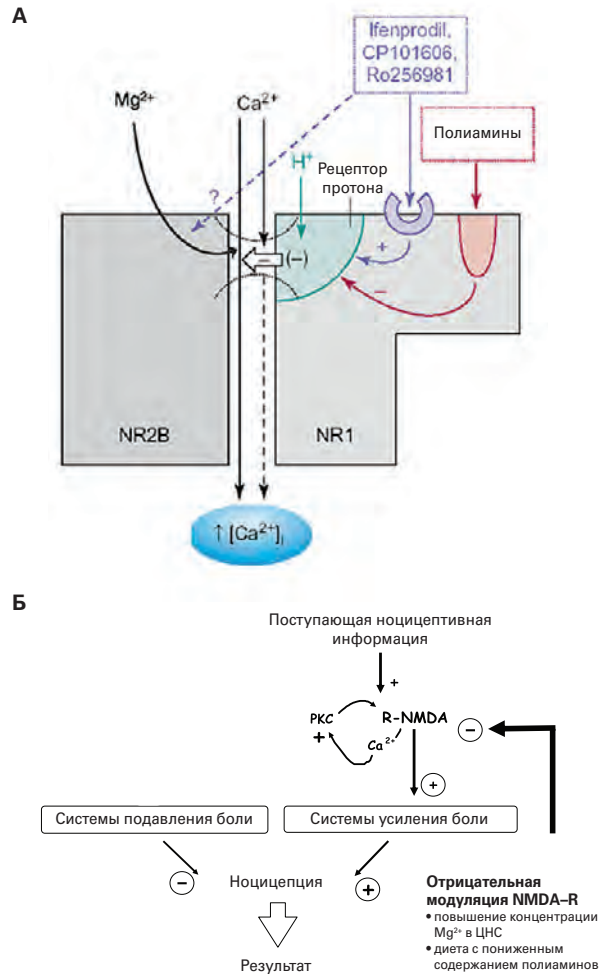
Рис. 1. Взаимоотношения между интенсивностью ноцицептивного раздражителя и выраженностью болевых ощущений, иллюстрирующие концепцию «стратегии антигипералгезии» (2), которая отличается от «стратегии анальгезии» (1)



відрізняються від класичних шляхів передачі больових імпульсів. Численні дослідження показують, що надмірна активація систем спонукаючих рецепторів глутамата/N-метил-D-аспартата (NMDA-R), зокрема підтипу NR2B, грає вирішальну роль в процесах центральної сенситизації, залежних від активності [9,39]. Однак використання антагоністів NMDA-R обмежується неприпустимою частотою небажаних ефектів, хоча існують більш нові препарати, вибірково діючі на субодиночку рецептора NR2B, які показують кращі терапевтичні характеристики в експериментах на тваринах. Щоб запобігти шкідливим ефектам застосування антагоністів NMDA-R, застосовують альтернативну стратегію впливу саме на аллостеричні ділянки, а не на ортостеричні. Один із способів зробити це — знизити надходження поліамінів з їжею. Поліаміни (спермін, спермидин і путресцин) — органічні полікатіони,

Рис. 2. Взаимодействие между полиаминами и Mg²⁺ на уровне рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), ведущее к гипералгезии. (А) Схематическое представление комплекса рецептора NMDA.

(В) Уровень сенситизации к боли складывается из равновесия между системами, подавляющими и усиливающими боль. Полиамины и Mg²⁺ действуют, соответственно, как положительные и отрицательные модуляторы в системах, усиливающих боль. Уменьшение потребления полиаминов и поддержание соответствующей концентрации Mg²⁺ на уровне рецептора NMDA противодействует чрезмерной активации рецепторов NMDA, ведущей к гипералгезии



при фізіологічному рН позитивно впливають на функцію NMDA-R за рахунок екранування H⁺ чутливої ділянки, яка знаходиться на NR1, від протонів, тим самим послаблюючи пригнічення функції каналу NR1-NR2B протонами [21]. Поліаміни сприяють сенсабілізації до болю шляхом позитивної модуляції поліамінових ділянок NR1. Поліаміни надходять в організм в основному з їжею, а також за рахунок метаболізму кишкових бактерій [4, 10]. Отже, дієта зі знизеним вмістом поліамінів (ЗВП) могла б стати стратегією дієтотерапії, яка протидіє ефекту активації NMDA і подальшій сенсабілізації до болю. Доклінічні дослідження на щурах показали, що дієта з ЗВП помітно знижує тривалу гіпералгезію, індуковану травмою тканин (запаленням або хірургічним розрізом) [27]. На відмінність цього, дієта, збагачена поліамінами, індукує гіпералгезію, що дає підставу припускати вирішальну роль

саме концентрації поліамінів в гіперчутливості до болю. Дієта з ЗВП також запобігала парадоксальній гіпералгезії, індукованій невеликим зовнішнім стресовим фактором після операції [27]. З точки зору метаболізму встановлено, що дієта з ЗВП запобігає, пов'язаному з травмою тканин, посиленому фосфорильованню тирозину в рецепторах NMDA спинного мозку, що містять субодиницю NR2B [27]. Крім того, дієта з ЗВП допомагала усунути стійку гіперчутливість до болю при моноартриті чи нейропатії, а також відновити знеболюючу дію морфіну, без індукції негативних ефектів, що властиві рецепторам NMDA [27] (рис. 2). На даний час результати дослідження обмежені доклінічними випробуваннями, але вже зараз можна сказати що, обмеження надходження поліамінів з їжею може допомогти знизити біль в клінічних умовах за рахунок зниження гіперчутливості до болю і відновлення ефективності дії класичних знеболюючих засобів. В публікації про гормонорезистентний рак передміхурової залози повідомляється, що довготривале помірне споживання харчових продуктів, що містять поліаміни (протягом декількох місяців), добре переноситься [11]. Магній являє собою фізіологічний блокатор NMDA-R, вважають, що нестача магнію може сприяти активації NMDA-R і довгостроковій сенсibiliзації ноцицептивних шляхів [5]. Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження хворих з невропатичним болем показало, що прийом магнію всередину знижував частоту нападів болю, хоча через місяць не було відзначено відмінностей у вираженості зменшення болю між групами [25]. Чи можуть продукти, багаті на магній, такі як шоколад, зелень, мигдаль, авокадо, гарбуз і банани, стати доповненням, що підсилює ефект антагоністів NMDA-R або дієти з ЗВП, за рахунок зменшення надлишкової активації NMDA-R, особливо у хворих з гіпоміагніємією [36]?

Антигіпералгезичні ефекти складових раціону

Відомо більше 5000 рослинних сполук флавоноїдів, що відносяться до класу флавонів (кверцетин), ізофлавоноїдів (геністеїн), неофлавоноїдів (ніветін), антоціанідинів (ціанідин) і флаванолів (катехін). Вважається, що різні харчові продукти або екстракти, що містять флавоноїдні сполуки, мають антиоксидантні і протизапальні властивості та здатні до антигіпералгезичної дії. Запропоновані різні механізми дії на периферичні та центральні мішені, наприклад пригнічення ядерного фактора κB , митоген-активуючої протеїнази і циклооксигеназного сигнального шляху, або інгібування перекисного окислення ліпідів [33]. Але **прямий ефект флавоноїдів in vivo ставився під сумнів у зв'язку з їх слабким всмоктуванням і швидким метаболізмом** [18]. Проте кілька досліджень **на тваринах і клінічних досліджень in vivo** показали сприятливу дію добавки флавоноїдів, виражену в зменшенні болю або збільшенні амплітуди рухів. Наприклад, проведені дослідження на тваринах, показали, що вишня (багата на антоціани) або компоненти, які входять до складу чаю (наприклад, кверцетин), можуть зменшувати гіпералгезію, пов'язану із запаленням або діабетичною нейропатією, індукованою стрептозотоцином, відповідно в залежності від дози [1,34]. Численні публікації свідчать про те, що соя володіє антигіпералгезивним ефектом за рахунок протизапальних і антиоксидантних властивостей флавоноїдів, що входять до її складу. Ряд досліджень на тваринах вперше показав, що профілактичне вживання сої зменшує гіпералгезію, пов'язану з пошкодженням нервів, злоякісними пухлинами кісток або запаленням [7,30,40]. Пізніше Valsecchi et al. повідомили, що генестеїн (ізофла-

він, що міститься в сої) послаблює механічну і теплову гіпералгезію після травми, або діабетичної нейропатії, індукованою стрептозотоцином [37].

Хоча флавоноїдні сполуки ніколи не стануть «універсальними ліками» від болю, опубліковані данні дають підстави вважати, що флавоноїди можуть ефективно знижувати деякі типи стійкого болю. Крім того, споживання флавоноїдів може підвищити терапевтичну ефективність протизапальних препаратів за рахунок того, що для полегшення болю буде досить меншої дози препарату. Для розуміння переваг флавоноїдів і їх застосування з метою полегшення болю необхідно ще проводити клінічні дослідження. До інших багатообіцяючих компонентів дієти, що довели свою антигіпералгезичну дію, належать антиоксиданти, такі як альфа-ліпоева кислота і вітамін Е [16]. Альфа-ліпоева кислота міститься в зеленіх листових овочах, таких як шпинат і брокколи, а також в дріжджах. Проведені дослідження показали, що прийом альфа-ліпоевої кислоти протягом трьох тижнів значно зменшує біль у хворих з діабетичною полінейропатією [20].

Фармакокінетична взаємодія складових їжі та ліків

Ліки часто приймають разом з їжею. Їжа може впливати на фармакокінетику ліків різними механізмами. Жирна їжа уповільнює моторику шлунково-кишкового тракту і може сповільнити всмоктування ліків. Мінеральні речовини з'язують деякі ліки в шлунково-кишковому тракті, знижуючи їх всмоктування. Залізо і цинк утворюють нерозчинні комплекси з деякими антибіотиками, наприклад ципрофлоксацином [17]. Люди стали споживати більше фруктових соків, особливо в розвинених країнах. Фруктові соки можуть впливати на метаболізм і виведення деяких ліків різними механізмами. За оцінками, система цитохрому CYP3A4/5 бере участь в метаболізмі 50% всіх ліків [13]. Грейпфрутовий сік пригнічує CYP3A4/5-опосередкований пресистемний метаболізм і може втричі збільшити біодоступність препаратів [3]. Крім того, фруктові соки впливають на метаболізм ліків за рахунок пригнічення транспортерів ліків. Грейпфрутовий сік є потужним інгібітором P-глікопротеїну, зворотнього транспортера [23]. Доказано, що основний флавоноїд грейпфрутового соку, нарингін, пригнічує активність P-глікопротеїну in vitro на 50%. З іншого боку, апельсиновий сік і його основний флавоноїд гесперидин in vitro є потужним інгібітором транспортера зворотнього захоплення OATP1A2 у відносно малих концентраціях [2]. Крім того, інші соки такі як: яблучний, помело, а також куркума та імбир теж впливають на метаболізм ліків [2,14]. Споживання кофеїну в формі кави, коли чи інших кофеїновмісних напоїв постійно зростає [28]. Кофеїн є блокатором рецепторів аденозину A1 і A2. Виявлено зв'язок тривалого вживання кофеїну з головним болем, який пов'язаний з відміною, та порушенням сну. Дослідження на тваринах показали, що низькі дози кофеїну пригнічують антиноцицептивну дію амітриптиліну, венлафаксина, карбомазепіна, окскарбазепіну і ацетамінофену [28,29].

Висновки

Правильне харчування — основна передумова здоров'я, в тому числі зменшення болю. Автори дійшли висновку, що оцінка харчування пацієнта повинна бути включена в плановий медичний огляд, поряд з іншими факторами стилю життя, такими як фізична активність і сон. Майбутні

дослідження необхідно зосередити на харчових звичках пацієнтів, в тому числі споживанні поліамінів, омега-3 та омега-6 ПНЖК, вітаміну D і кофеїну, а також впливі дієти на лікування знеболюючими препаратами. Незважаючи на зростаючу кількість досліджень, що показують роль харчових чинників у розвитку болю, епідеміологічних і клінічних досліджень недостатньо. Необхідно провести відповідні дослідження для вивчення антигіпералгезичних ефектів дієти з ЗВП, Mg^{2+} , флавоноїдів і антиоксидантів, а також додатково вивчити можливості дієтотерапії для пацієнтів, які страждають від болю. 📄

Література

- Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, a bioflavonoid, attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27, 1001–5.
- Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport, a new type of food-drug interaction // *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70, 645–55.
- Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine // *Lancet*, 1991, 337, 268–9.
- Bardocz S. The role of dietary polyamines // *Eur J Clin Nutr*, 1993, 47, 683–90.
- Begon S, Pickering G, Eschalier A, Mazur A, Rayssiguier Y, Dubray C. Role of spinal NMDA receptors, protein kinase C and nitric oxide synthase in the hyperalgesia induced by magnesium deficiency in rats // *Br J Pharmacol*, 2001, 134, 1227–36.
- Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century // *Am J Clin Nutr*, 2011, 93, 950–62.
- Borzan J, Tall JM, Zhao C, Meyer RA, Raja SN. Effects of soy diet on inflammation-induced primary and secondary hyperalgesia in rat // *Eur J Pain*, 2010, 14, 792–8.
- Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, McMurray DN. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid, emerging mediators of inflammation // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009, 81, 187–91.
- Chizh BA, Headley PM, Tzschenke TM. NMDA receptor antagonists as analgesics, focus on the NR2B subtype // *Trends Pharmacol Sci*, 2001, 22, 636–42.
- Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine contents in current foods, a basis for polyamine reduced diet and a study of its long term observance and tolerance in prostate carcinoma patients // *Amino Acids*, 2007, 33, 203–12.
- Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine reduced diet (PRD) nutrition therapy in hormone refractory prostate cancer patients // *Biomed Pharmacother*, 2010, 64, 363–8.
- Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases // *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2003, 916, i-viii, 1–149, backcover.
- Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition // *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38, 41–57.
- Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats // *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27, 242–7.
- Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain // *PAIN*, 2007, 129, 210–23.
- Lee FH, Raja SN. Complementary and alternative medicine in chronic pain // *PAIN*, 2011, 152, 28–30.
- Lehto P, Kivisto KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin // *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37, 82–5.
- Lotito SB, Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans, cause, consequence, or epiphenomenon? // *Free Radic Biol Med*, 2006, 41, 1727–46.
- Meyer BJ. Are we consuming enough long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids for optimal health? // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2011, 85, 275–80.
- Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes, a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Endocrinol*, 2012, 2012, 456279.
- Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors, molecular mechanisms and therapeutic potential // *Br J Pharmacol*, 2009, 157, 1301–17.
- Mosdol A, Erens B, Brunner EJ. Estimated prevalence and predictors of vitamin C deficiency within UK's lowincome population // *J Public Health (Oxf)*, 2008, 30, 456–60.
- Okura T, Ozawa T, Ito Y, Kimura M, Kagawa Y, Yamada S. Enhancement by grapefruit juice of morphine antinociception // *Biol Pharm Bull*, 2008, 31, 2338–41.
- Park CK, Xu ZZ, Liu T, Lu N, Serhan CN, Ji RR. Resolvin D2 is a potent endogenous inhibitor for transient receptor potential subtype V1/A1, inflammatory pain, and spinal cord synaptic plasticity in mice, distinct roles of resolvin D1, D2, and E1 // *J Neurosci*, 2011, 31, 18433–8.
- Pickering G, Morel V, Simen E, Cardot JM, Moustafa F, Delage N, Picard P, Eschalier S, Boulliau S, Dubray C. Oral magnesium treatment in patients with neuropathic pain, a randomized clinical trial // *Magnes Res*, 2011, 24, 28–35.
- Plumb MS, Aspden RM. High levels of fat and (n-6) fatty acids in cancellous bone in osteoarthritis // *Lipids Health Dis*, 2004, 3, 12.
- Rivat C, Richebe P, Laboueyras E, Laulin JP, Havouis R, Noble F, Moulinoux JP, Simonnet G. Polyamine deficient diet to relieve pain hypersensitivity // *PAIN*, 2008, 137, 125–37.
- Sawynok J. Caffeine and pain // *PAIN*, 2011, 152, 726–9.
- Sawynok J, Reid AR. Caffeine inhibits antinociception by acetaminophen in the formalin test by inhibiting spinal adenosine A receptors // *Eur J Pharmacol*, 2012, 674, 248–54.
- Shir Y, Campbell JN, Raja SN, Seltzer Z. The correlation between dietary soy phytoestrogens and neuropathic pain behavior in rats after partial denervation // *Anesth Analg*, 2002, 94, 421–6.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases // *J Am Coll Nutr*, 2002, 21, 495–505.
- Simopoulos AP. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids, evolutionary aspects // *World Rev Nutr Diet*, 2003, 92, 1–22.
- Spencer JP, Vafeiadou K, Williams RJ, Vauzour D. Neuroinflammation, modulation by flavonoids and mechanisms of action // *Mol Aspects Med*, 2012, 33, 83–97.
- Tall JM, Seeram NP, Zhao C, Nair MG, Meyer RA, Raja SN. Tart cherry anthocyanins suppress inflammation-induced pain behavior in rat // *Behav Brain Res*, 2004, 153, 181–8.
- UNICEF. Progress for children, a report card on nutrition. Number 4. New York, UNICEF, 2006. ISBN 10, 92-806-3988-9. Available from http://www.unicef.org/publications/index_33685.html. [accessed 07.06.16].
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA national nutrient database for standard reference, Release 24, 2011. Nutrient Data Laboratory Home Page. Available at, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>. [accessed 03.06.12].
- Valsecchi AE, Franchi S, Panerai AE, Rossi A, Sacerdote P, Colleoni M. The soy isoflavone genistein reverses oxidative and inflammatory state, neuropathic pain, neurotrophic and vasculature deficits in diabetes mouse model // *Eur J Pharmacol*, 2011, 650, 694–702.
- Velandia B, Centor RM, McConnell V, Shah M. Scurvy is still present in developed countries // *J Gen Intern Med*, 2008, 23, 1281–4.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity, increasing the gain in pain // *Science*, 2000, 288, 1765–9.
- Zhao C, Wacnik PW, Tall JM, Johns DC, Wilcox GL, Meyer RA, Raja SN. Analgesic effects of a soy-containing diet in three murine bone cancer pain models // *J Pain*, 2004, 5, 104–10.