

Abanico Veterinario. Janeiro-Dezembro 2020; 10:1-17. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2020.35>
Artigo Original. Recebido: 08/07/2020. Aceito: 03/11/2020. Publicado: 05/12/2020. Chave: 2020-60.

Anti-hiperglicêmico, anti-hiperlipidêmico e cicatrização de feridas de *Boswellia serrata* em ratos diabéticos induzidos experimentalmente

Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and wound healing of *Boswellia serrata* on experimentally induced diabetic rats

Abdolrasoul Namjou^{1*} , Hojjat Rouhi-Broujeni² 

¹Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran. ²Medical Plants Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. * Autor para correspondência: Abdolrasoul Namjou. Address: Department of Pathology, Shahrekord Branch, Islamic Azad University Shahrekord, Iran. P.O. box: 166. Tel: +98 38 333361045. Email: ar.namjo72@gmail.com

RESUMO

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico com complicações como a síndrome metabólica e a lenta cicatrização de feridas. Neste estudo experimental, trinta e seis ratos Wistar machos foram divididos aleatoriamente em três grupos: controle, diabético e aqueles tratados com extrato diabético. Vinte e quatro horas após a ferida ter sido produzida ao grupo diabético, ratos tratados com o creme tópico *B. serrata* 2,5%, extrato aquoso de *B. serrata* (400 mg/Kg) também foram administrados por gavagem oral por três semanas. O diabetes foi induzido nos ratos por meio de injeção subcutânea de monohidrato de aloxano (120mg/kg). Depois de anestesiada, toda a espessura da pele dorsal (25 mm x 25 mm) foi removida. Nos dias 4, 7, 14 e 21, amostras das feridas foram coletadas para avaliação da cicatrização histopatológica. Ao final dos tratamentos, amostras de sangue foram coletadas para mensurar os fatores bioquímicos. O consumo de extrato de *B. serrata* no grupo diabético reduziu significativamente a glicose, enzimas hepáticas, indicadores renais e perfil lipídico, em comparação com o grupo controle diabético ($P < 0,05$). Estudos histopatológicos mostraram que a taxa de formação de fibras de colágeno e tecido epitelial, bem como de cicatrização de feridas, foi maior no grupo tratado com *B. serrata* do que nos grupos diabéticos. Portanto, pode ser útil em pacientes diabéticos, especialmente aqueles com feridas.

Palavras-chave: *Boswellia serrata*, aloxano, úlcera diabética, glicose, cicatrização, rato.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder with complications such as metabolic syndrome and delayed wound healing. In this experimental study, 36 male Wistar rats were randomly divided into three groups: control, diabetic, and diabetic-extract-treated. Twenty four h after the wound was created in the diabetic group treated with topical *B. serrata* cream 2.5%, and the rats also received aqueous *B. serrata* extract (400 mg/kg) by oral gavage daily for 3 weeks. Diabetes was induced in the rats by subcutaneous injection of alloxan monohydrate (120 mg/kg). After anesthesia, the full-thickness of the dorsal skin (25 mm x 25 mm) was removed. On days 4, 7, 14, and 21, and wound specimens were collected to evaluate histopathological wound healing. After the treatments, blood samples were collected to measure biochemical factors. Consumption of *B. serrata* extracts in the diabetic group significantly decreased glucose, liver enzymes, kidney indicators and lipid profile compared to the diabetic control group ($P < 0.05$). Histopathologic studies showed that the rate of epithelial tissue and collagen fibers formation, as well as wound healing, was higher in the group treated with *B. serrata* than diabetic groups. Hence, it might be useful in diabetic patients, especially the ones with diabetic wounds.

Keywords: *Boswellia serrata*, alloxan, diabetic ulcer, glucose, healing, Rat.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico que afeta aproximadamente 5% da população mundial e está associado à hiperglicemia e alterações anormais no metabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos (Wu e Parhofer, 2014). A destruição das células beta pancreáticas, o estresse oxidativo, a resistência à insulina e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio desempenham papéis importantes no mecanismo de indução do diabetes (Chao *et al.*, 2009; Rodrigues *et al.*, 2012).

As complicações crônicas do diabetes estão diretamente relacionadas às condições hiperglicêmicas (Gomez-perez *et al.*, 2010). A cicatrização de feridas é inicialmente retardada por hiperglicemia, expressão excessiva de citocinas inflamatórias, estresse oxidativo, síntese retardada de colágeno, diminuição da angiogênese e infecções microbianas (Lerman *et al.*, 2003). Estudos demonstraram que os níveis aumentados de glicose no sangue em pacientes diabéticos aumentam a inflamação, previnem a proliferação celular e aumentam os níveis de metaloproteinases de matriz e citocinas inflamatórias (Komesu *et al.*, 2004; Rahati *et al.*, 2016).

Hoje, os tratamentos comumente usados para o diabetes incluem exercícios, dieta, insulina e medicamentos antidiabéticos. O uso de biguanidas e sulfonilureia leva a vários efeitos colaterais, incluindo hipoglicemia, hepatotoxicidade e aumento da coagulação (Fisman e Tenenbaum, 2009). Na última década, as plantas medicinais em países desenvolvidos e em desenvolvimento têm desempenhado um papel importante no tratamento de doenças devido a seus comparativamente menos efeitos colaterais e vários ingredientes ativos (Kumar *et al.*, 2019; Roy *et al.*, 2019).

A importância das plantas medicinais é notória pela presença de estruturas químicas com atividade antioxidante, em altas concentrações, para diminuir e prevenir doenças degenerativas como tumores, doenças neurológicas, cardiovasculares e diabetes (Mentreddy, 2007). Um grupo de espécies de plantas que têm sido usadas na medicina tradicional e tem sido estudado de várias maneiras é o gênero *Boswellia* da família *Burseraceae* pertencente à família Sapindales, que freqüentemente ocorre em regiões tropicais (Beheshti *et al.*, 2018).

Boswellia serrata, uma espécie do gênero *Boswellia*, também é conhecida, em alguns textos, como incenso (Schmiech *et al.*, 2019). *B. serrata* é conhecido como um medicamento útil para tratar ou acelerar a recuperação de muitos pacientes. Com base nas fontes mais antigas, *B. serrata* tem sido usada para tratar asma, doenças digestivas, inflamação das articulações e câncer (Assimopoulou *et al.*, 2005).

A resina de *B. serrata* possui inúmeras propriedades farmacêuticas como hipoglicemia (Mehrzadi *et al.*, 2018), antioxidante e cicatrizante de úlcera péptica (Borrelli *et al.*, 2006). A resina também mostrou cura de úlcera de cólon, tratamento da doença de Crohn (Raja *et al.*, 2011), antitumor (Bertocchi *et al.*, 2018), redução dos sintomas de osteoartrite e propriedades de melhoria da memória e aprendizagem (Beheshti *et al.*, 2018). A resina contém certos compostos químicos, como os ácidos boswelicos, que

compreendem um grupo de terpenóides pentacíclicos que se encontram livres ou em combinação com outras substâncias. Os ácidos boswelicos são os ingredientes ativos de *B. serrata*, os mais importantes dos quais são o ácido beta-boswélico, ácido cetoboswélico e ácido 3-acetil-11-ceto-beta-boswélico (Miao *et al.*, 2019).

B. serrata contém resina (uma combinação de terpenos) (60-85%), gomas (uma combinação de polissacarídeos) (6-30%) e também pentoses e hexoses junto com alguns agentes oxidantes e enzimas digestivas. Ele também contém óleo essencial (5-9%) que compreende monoterpenos, diterpenos e sesquiterpenos (Hamidpour *et al.*, 2013).

Os estudos toxicológicos da resina *B. serrata* em diferentes animais não mostraram alterações patológicas, hematológicas ou genotóxicas significativas até a dose de 1000 mg/kg (Sharma *et al.*, 2009). Uma vez que a cicatrização de feridas não é satisfatória em pacientes diabéticos e estudos sobre novos medicamentos para o tratamento de feridas cutâneas em pacientes com diabetes mellitus para minimizar a inflamação e acelerar o processo de cicatrização, aumentando a síntese de fibroblastos e colágeno e diminuindo as complicações do diabetes mellitus, são muito importantes. Portanto, no presente estudo em ratos machos diabéticos com aloxana, os efeitos hipoglicêmicos e hipolipemiantes da administração oral do extrato de *B. serrata* (400 mg/kg) foram investigados. O processo de cicatrização da ferida após a aplicação do creme do extrato também foi avaliado.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais experimentais e projeto de protocolo

Neste estudo experimental, 36 ratos Wistar machos pesando 150-180 g foram adquiridos do Instituto Pasteur do Irã. Os ratos foram atribuídos aleatoriamente a grupos de 3 membros numa gaiola de policarbonato sob condições padrão [20-22 °C Celsius, ciclos de luz/escurecimento (12/12 h) e 65% de umidade] com acesso *ad libitum* a água e comida padrão no Centro de Pesquisa de Patologia da Universidade Islâmica Azad, Shahrekord Branch, Irã.

Os animais foram transferidos para o novo ambiente pelo menos uma semana antes dos experimentos para que pudessem se aclimatar ao ambiente. O Comitê de Ética da Islamic Azad University, Shahrekord Branch aprovou todo o protocolo do estudo. Todos os princípios éticos relacionados aos animais estudados foram observados durante o estudo (Namjou *et al.*, 2018).

Preparação da *Boswellia Serrata*: Após a obtenção da resina *B. serrata* da Goldaru Co. (Isfahan) e sua identificação pelo botânico do Medical Plants Research Center da Shahrekord University of Medical Sciences, as seções da planta foram pulverizadas por um moinho elétrico. Duzentos g do pó de resina seca foram macerados em 1000 ml de água destilada fervida e resfriada e armazenados em geladeira por 48 h.

Em seguida, a *B. serrata* macerada foi aquecida em banho-maria a 60 °C até sua dissolução. A solução foi então passada por um papel de filtro, achatada num

recipiente de vidro e colocada em um forno a 37 °C para secar. De cada 200 g do pó dissolvido, foram obtidos 40 g de extrato seco.

Em seguida, o extrato seco da placa foi coletado e, após ser dissolvido (Jalili *et al.*, 2014), foi utilizado para preparar o creme de *B. serrata* e alimentado com o extrato na dose de 400 mg/kg de peso corporal (PC) via tubo gástrico.

Formulação de creme: Foi preparado um creme à base de emulsão de óleo em água (O/Á) (formulação semissólida). O emulsificante (ácido esteárico) e outros ingredientes solúveis em óleo (álcool acetílico) foram dissolvidos na fase oleosa (Parte A) e aquecidos a 75 °C. Os conservantes e outros componentes solúveis em água (metilparabeno, propilparabeno, trietanolamina, propilenoglicol, extrato de *B. serrata*) foram dissolvidos na fase aquosa (Parte B) e aquecidos a 75 °C. Após aquecimento, a fase aquosa foi adicionada em porções à fase oleosa com agitação contínua até o emulsionante ser resfriado (Tabela 1).

Tabela 1. Composição do creme de sementes de *Boswellia serrata*

Material	% of material in formulation O/Á
<i>Boswellia serrata</i>	2.5
Álcool cetílico	5
Ácido esteárico	12
Glicerol	4
Metilparabeno	0.02
Tri etanolamina	Qs
Água	Qs

Determinação da estabilidade da formulação: O teste de estabilidade de medicamentos começa como parte da descoberta do medicamento e termina com o desaparecimento completo do composto ou produto comercial. As diretrizes do ICH foram usadas para conduzir estudos de estabilidade de medicamentos e formulações. O creme foi colocado num frasco e mantido em câmara úmida, mantida a 32 ± 2 °C/70 ± 5% UR e 42±2 °C/80 ± 5% UR por dois meses. Após os experimentos, as amostras foram analisadas quanto às suas propriedades físicas e viscosidade e outras propriedades físico-químicas (Nourbakhsh *et al.*, 2016) (Tabela 2).

Tabela 2. Propriedades físicas do creme *Boswellia serrata*

pH do creme	Viscosidade	Valor de ácido	Valor de saponificação	Homogeneidade	Após de usar	Teste de irritação	Aparência	Remoção
7.35±6	30004±13	6.9±4	30.0±0.7	Bom	Emoliente	Sem reação	Amarelo	Removido por lavagem com água

Indução de diabetes em ratos: Para induzir diabetes experimental, ratos foram injetados por via subcutânea na parte de trás do pescoço com aloxano (Sigma Aldrich, Alemanha) a 100-120 mg/kg de peso corporal em uma solução de soro fisiológico frio. Após 72 h, o açúcar no sangue em jejum (ASJ) acima de 180 mg/dl foi considerado um indicador de desenvolvimento de diabetes (Mostafavinia *et al.*, 2016).

O Método de Criação da Ferida: Após a indução da anestesia em ratos pela administração intramuscular de xilazina 2% (10 mg/kg) e cetamina 10% (100 mg/kg), os ratos foram colocados na mesa cirúrgica em posição prona. A parte central da coluna vertebral da região dorsal foi raspada e 10% de Povidona Iodo esterilizou a área de interesse. Com o uso de clorexidina e bisturi, foi criada uma ferida de forma que toda a espessura da pele, incluindo epiderme, derme e hipoderme, cobrindo uma área de 2,5 cm × 2,5 cm, fosse removida.

Agrupamento dos ratos: os ratos foram divididos aleatoriamente em três grupos de 12 cada, da seguinte forma:

Grupo I: Grupo controle incluindo ratos saudáveis tratados com água destilada via sonda gástrica e creme à base de creme por 21 dias;

Grupo II: Ratos controle diabéticos tratados com extrato aquoso de *B. serrata* e base creme por 21 dias; e

Grupo III: Ratos tratados com extrato aquoso oral de *B. serrata* 400 mg/kg, dividido em três doses, via sonda gástrica, e creme 2,5% contendo extrato aquoso de *B. serrata* por 21 dias.

A duração do experimento para todos os grupos foi de 21 dias, sendo o dia da cirurgia considerado o dia 0. Durante os 21 dias, cada grupo realizou seu respectivo tratamento. Dado que o dia da cirurgia foi considerado o dia 0 e o tamanho da ferida foi fixado em todos os grupos no dia 0, nos dias 4, 7, 14 e 21, o comprimento e a largura da ferida foram medidos com um paquímetro e também para maior precisão, uma câmera inteligente captou a imagem da ferida (Figura 1). As imagens foram convertidas para o software AutoCAD para medir a área da ferida, e a porcentagem de contração ou cicatrização da ferida foi calculada usando a fórmula abaixo (Lee *et al.*, 2012):

Cicatrização de feridas (%) = $Ao - At / Ao \cdot 100$

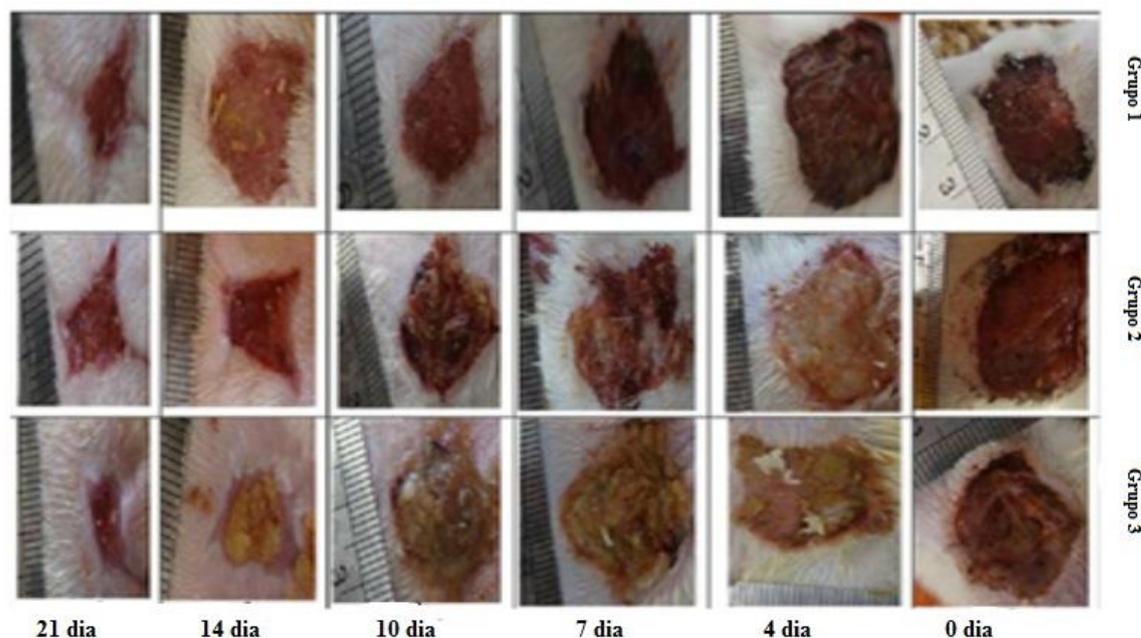


Figura 1. Imagens macroscópicas do processo de cicatrização de feridas em ratos não diabéticos (controle), diabéticos e diabéticos tratados com creme de extrato de *Boswellia serrata* 2,5% nos dias 0, 4, 7, 14 e 21.

Onde: A_0 indica a área da ferida no dia 0; e A_t indica a área da ferida nos dias 7, 14 e 21. Para realizar exames microscópicos, nos dias 4, 7, 14 e 21, em cada grupo, três ratos selecionados aleatoriamente foram anestesiados, e dérmico e epidérmico espécimes de tecido da ferida foram removidos.

Uma espessura total de aproximadamente 4 mm de diâmetro da área do tecido conjuntivo, adjacente à pele, foi colocada em formalina tamponada a 10%. Após o processamento e preparação dos blocos de parafina, cortes de 5 microns de espessura foram obtidos e corados com hematoxilina e eosina (Namjou *et al.*, 2018). Em seguida, a infiltração das células inflamatórias na superfície da ferida, a formação do tecido de granulação e a regeneração do tecido epitelial foram avaliadas por um patologista com o uso de um microscópio óptico. Tabela 3. Ao final da terceira semana, os ratos, após 14 h de jejum, foram anestesiados com clorofórmio. Após a coleta das amostras de feridas, amostras de sangue também foram obtidas dos corações e transferidas para tubos de ensaio de 5 ml com fundo revestido de parafina e mantidas a 45 °C por 45 minutos.

O soro foi isolado por centrifugação a 3000 rpm por 10 min e mantido a -20 °C até ser necessário. Glicose sérica, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamilttransferase (GGT), creatina fosfoquinase (CFQ), ureia e creatinina foram medidas por kits bioquímicos padrão (Pars Azmoon, Teerã, Irã), usando um Auto -Analista (3000 BT, Biotechnica Co., Itália).

As concentrações séricas de triglicerídeos (TG), colesterol total, lipoproteína de alta densidade (LAD) e lipoproteína de baixa densidade (LBD) foram medidas usando o Kit Pars Azmoon (Irã) de acordo com as instruções do fabricante (Namjou *et al.*, 2018)

Além disso, os níveis de muito LBD (VLBD) foram determinados pela fórmula de Friedewald, e o Índice Aterogênico de Plasma (IAP) e o Índice de Risco Cardíaco foram determinados pelas fórmulas abaixo (Othman *et al.*, 2019):

Triglicerídeos/5 = lipoproteínas de densidade muito baixa

IAP=[Log (colesterol TG/LAD)]

Índice de risco cardíaco = colesterol total/colesterol LAD

Tabela 3. Sistema de pontuação para o reparo histológico da pele de ratos.

Escore	Regeneração epitelial	Células inflamatórias	Tecido de granulação
0		Alta quantidade	Nenhum
1	Començar	Moderado	Baixa quantidade de imaturo
2	Espessura parcial	Baixa quantidade	Grau de maturação moderado
3	Espessura completa	Nenhum	Maduro
4	Organização de espessura total		

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada pelo SPSS versão 21. Os dados bioquímicos foram analisados por ANOVA duma via e expressos como média ± desvio padrão (DP). Caso a diferença fosse estatisticamente significativa ($P < 0,05$), os dados de cada dois grupos foram comparados pelo teste de Tukey. Os dados histopatológicos foram analisados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$ foi considerado significativo). Quando p era menor que 0,05, as comparações de grupos aos pares foram realizadas pelo teste U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Avaliações bioquímicas. A injeção intraperitoneal de aloxana em ratos aumentou o nível de ASJ em 200% em comparação com o grupo controle ($P < 0,001$). Em ratos diabéticos tratados com extrato de *B. serrata*, os níveis de glicose no sangue diminuíram significativamente quando comparados ao grupo diabético ($P < 0,0001$). Os níveis de TG, colesterol, LBD, VLBD, AIP e a relação colesterol/LAD foram significativamente menores em ratos diabéticos tratados com extrato de *B. serrata* do que em ratos diabéticos ($P < 0,01$) (Tabela 4). Os níveis de CFQ foram significativamente maiores em ratos diabéticos e ratos diabéticos tratados com extrato de *B. serrata* do que no grupo controle ($P < 0,01$) (Tabela 5). As atividades bioquímicas do nitrogênio da uréia no sangue (NUS) e da uréia foram maiores em ratos diabéticos tratados com extrato de *B. serrata* do que nos grupos controle e diabético ($P < 0,01$) (Tabela 5). As atividades bioquímicas de AST, ALT e GGT foram maiores no grupo diabético tratado com extrato de *B. serrata* do que no grupo controle ($P < 0,05$). Os resultados das demais alterações bioquímicas no soro dos ratos não mostraram diferença significativa entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 4. Alterações nos perfis de glicose sérica e lipídios em ratos no dia 21 em ratos de grupos de controle, diabéticos e diabéticos tratados com *Boswellia serrata* (400 mg/kg de peso corporal)

Grupos	Controle (Grupo1)	Diabético (Grupo 2)	Diabético + extrato de <i>Boswellia</i> (400mg/kg) (Grupo 3)	Valor de p
Glicose (mg/dl)	61.200±4.76 ^b	190.25±11.47 ^a	64.40±18.02 ^b	0.001
Triglicerídeo (mg/dl)	62.4±19.28 ^b	117.5±16.01 ^a	32±13.43 ^c	0.001
Colesterol(mg/dl)	64.6±11.48 ^a	78.25±4.99 ^a	38±8.12 ^b	0.001
LAD(mg/dl)	43.26±3.87 ^a	39.07±3.49 ^a	42.14±8.15 ^a	0.557
LBD(mg/dl)	30.74±6.98 ^b	40.90±3.3 ^a	27.76±4.47 ^b	0.01
vLBD(mg/dl)	12.48±3.85 ^b	23.500±3.2 ^a	6.40±2.68 ^c	0.001
Colesterol/LAD	1.84±0.16 ^b	2.01±0.23 ^a	0.922±0.24 ^c	0.001
Índice aterogênico	0.146±0.14 ^b	0.47±0.04 ^a	0.08±0.16 ^c	0.001

O número de amostras em cada grupo (n): 6, letras não semelhantes em cada linha indicam diferenças estatisticamente significativas (P ≤ 0,05).

Tabela 5. Alterações bioquímicas no soro de ratos no dia

Grupos	Control (Grupo1)	Diabético (Group 2)	Diabético + extrato de <i>Boswellia</i> (400mg/kg) (Grupo 3)	Valor de p
ALT(IU/L)	75.60±11.01 ^a	76.00±6.27 ^a	179.40±102.27 ^a	0.038
AST(IU/L)	212.20±70.71 ^a	345.50±42.17 ^a	478.20±251.02 ^a	0.057
GGT(IU/L)	2.50±0.45 ^b	3.74±0.16 ^b	14.90±5.30 ^a	0.001
ALP(IU/L)	1146.400±243.53 ^a	1699.00±623.96 ^a	1517.40±153.71 ^a	0.698
CFQ(IU/L)	826.60±486.47 ^b	1866.50±241.07 ^a	1965.40±495.52 ^a	0.003
Creatinina(mg/dl)	0.320±0.08 ^a	0.400±0.00 ^a	0.400±0.14 ^a	0.383
Uréia (mg/dl)	138.80±6.45 ^b	144.50±11 ^b	272.00±44.66 ^a	0.001
NUS (mg/dl)	64.85±3.01 ^b	67.16±5.57 ^b	127.13±20.86 ^a	0.001
Albumina(g/dl)	4.68±0.58 ^a	4.57±0.05 ^a	4.32±0.34 ^a	0.398
Proteína (g/dl)	7.88±0.72 ^a	7.90±0.25 ^a	7.90±1.03 ^a	0.999

O número de amostras em cada grupo (n): 6, letras não semelhantes em cada linha indicam diferenças estatisticamente significativas (P ≤ 0,05).

Avaliação da cicatrização de feridas. A Figura 2 mostra que a porcentagem de cicatrização ou contração de feridas no dia 14 nos ratos diabéticos tratados com o creme de extrato 2,5% foi quase duas vezes maior do que no grupo diabético. A porcentagem de cura no dia 14 também foi menor em ratos diabéticos do que no grupo controle.

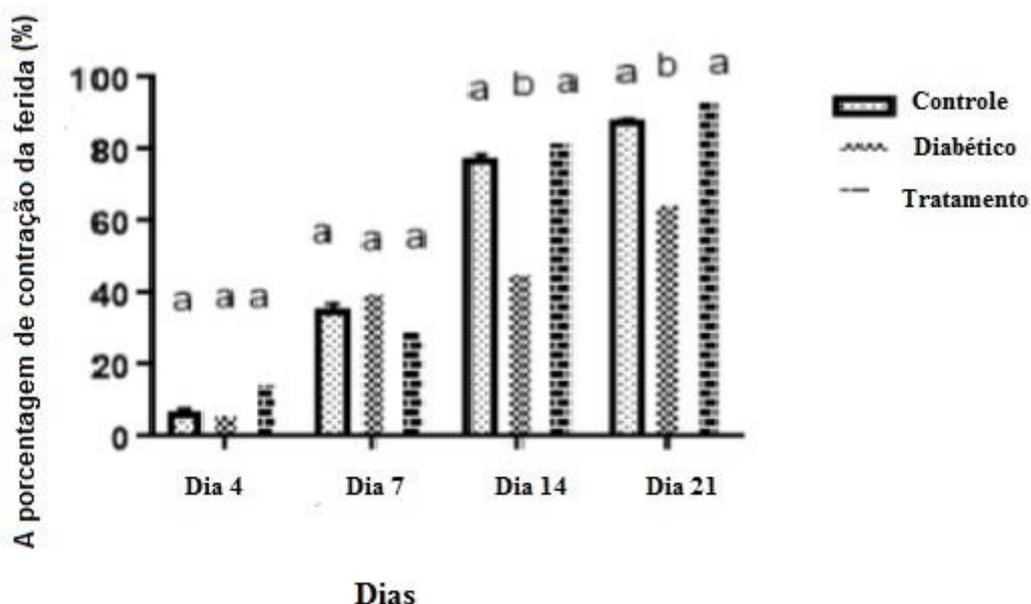


Figura 2. A porcentagem de cicatrização (contração) em dias diferentes em ratos não diabéticos (controle), diabéticos e diabéticos tratados com creme de extrato de *Boswellia serrata* 2,5%.

A porcentagem de contração da ferida no dia 21 foi maior em ratos diabéticos tratados com o creme 2,5% do que no grupo diabético (Figura. 3). A área da ferida na segunda e terceira semanas foi maior nos ratos diabéticos do que no grupo controle e no grupo tratado com creme de extrato de *B. serrata* 2,5% (Figura. 3).

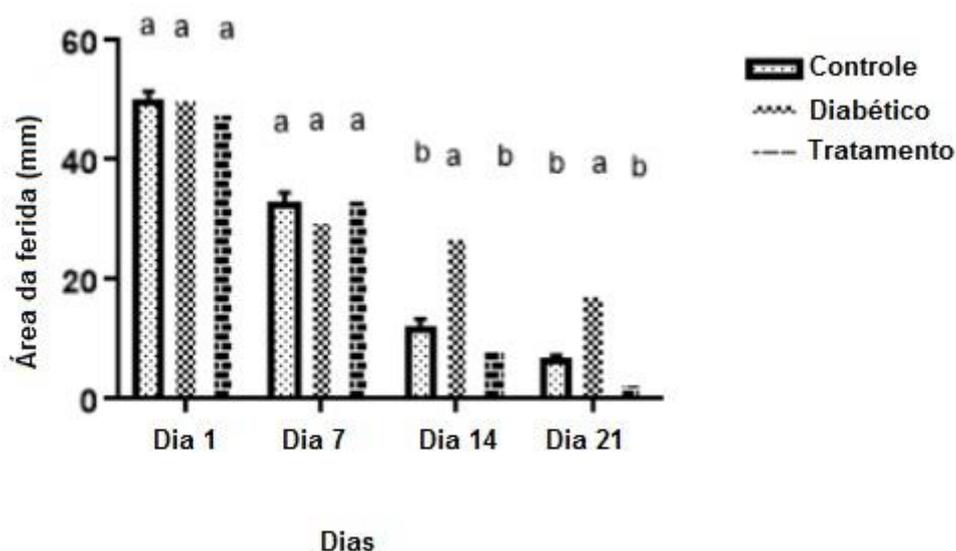


Figura 3. Área da ferida (mm) nos dias 1, 7, 14 e 21 nos diferentes grupos; letras não semelhantes acima de cada coluna indicam diferenças estatisticamente significativas ($P \leq 0,01$).

A área da ferida no dia 21 foi menor em ratos diabéticos tratados com o creme 2,5% do que no grupo diabético (Figura 2). A área da ferida no dia 21 foi maior em ratos diabéticos do que no grupo controle. Estudos histopatológicos dos tecidos da ferida no grupo diabético em dias diferentes mostraram a presença de células inflamatórias, sangramento e necrose na superfície da ferida (Figura 4b). Os processos de regeneração do tecido epitelial e maturação do tecido conjuntivo, a densidade das fibras de colágeno e a contração da ferida no grupo diabético levaram mais tempo em comparação com aqueles no grupo controle e no grupo diabético que recebeu creme de *B. serrata* (Figura 4a, Figura 4c e Tabela 6.).

Tabela 6. Comparações de classificação média e avaliação histopatológica mediana (Q1-Q3) da cicatrização de feridas entre os grupos experimentais de ratos (n = 4/grupo) 4, 7, 14, 21 dias após a cirurgia.

Tempo	4 Dia			7 Dia			14 Dia			21 Dia		
Grupo	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Classificação média	6.5 ^{ab}	2.5 ^b	10.5 ^a ..	6.5 ^{ab}	2.5 ^b	10.5 ^a ..	6.5 ^{ab}	2.5 ^b	10.5 ^a ..	6.75 ^{ab}	2.5 ^b	10.25 ^a ..
Mediana (Q1-Q3)	2(0.25-4)			5(3-6)			5(3-7.75)			7.5(4-8.75)		
Valor p	0.005			0.005			0.006			0.008		

Diferença significativa em relação ao grupo diabético. P ≤ 0,01. letras não semelhantes em cada linha indicam diferenças estatisticamente significativas (P ≤ 0,05).

Nos dias 4, 7, 14 e 21, os processos de formação de tecido epitelial, maturação do tecido de granulação e contração da ferida progrediram muito mais rapidamente no grupo diabético tratado com creme de *B. serrata* 2,5% do que nos grupos diabéticos (Tabela 6) (Figura 2 e 4 c).

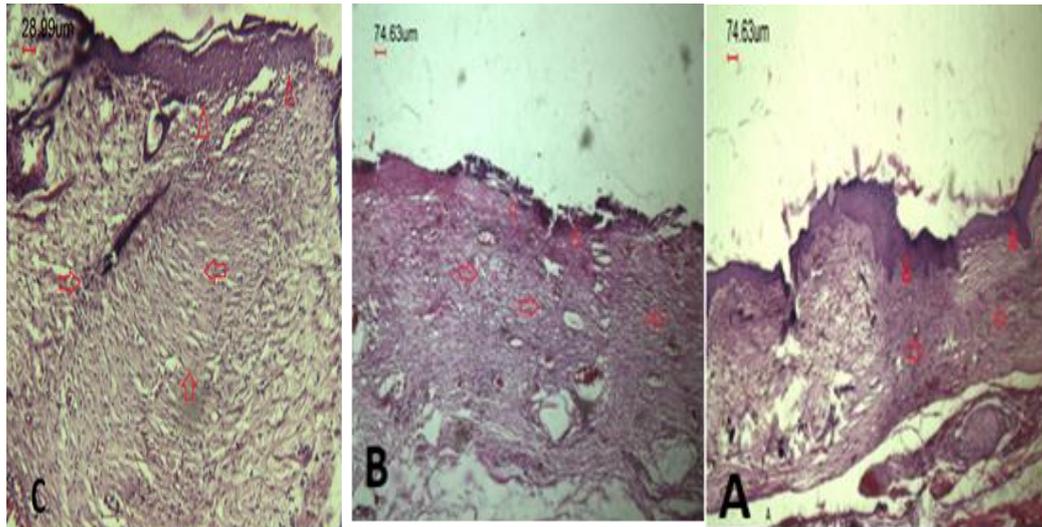


Figura 4. Imagens microscópicas do processo de cicatrização de feridas cutâneas no 21º dia. No grupo controle. (A); formação de tecido epitelial na superfície da ferida (ponta de seta) e aumento do tecido conjuntivo junto com a atrofia dos vasos sanguíneos na derme (seta) (H&E x 40); grupo diabético (B): Presença de exsudato purulento e coagulação sanguínea na superfície da ferida (ponta de seta) e formação de tecido conjuntivo imaturo (vascularização de alto grau e cheio de células) na região dérmica (seta) (H&E x 40). o grupo diabético tratado com creme de extrato de *Boswellia serrata* 2,5% (C): Formação de tecido epitelial total (ponta de seta) e formação de tecido de granulação maduro com fibras de colágeno densas (H & E x 100). (ponta de seta) e formação de tecido de granulação maduro com fibras de colágeno densas (H & E x 100).

DISCUSSÃO

Neste estudo, o monohidrato de aloxano foi usado para induzir diabetes em ratos. O mecanismo de ação dessa substância no desenvolvimento do diabetes tem sido bastante estudado. Foi determinado que o aloxano (2, 4, 5, 6, tetraoxipirimidina) (Elsner *et al.*, 2006), através do transportador de glicose 2 na membrana plasmática, entra na célula beta (Dra *et al.*, 2018), e por destruindo especificamente as células beta pancreáticas e produzindo radicais livres nessas células (Bhawali *et al.*, 2019), levando à rápida liberação de insulina dessas células. Isso leva a uma queda rápida da glicose no sangue e, em seguida, ao aumento da glicose no sangue e diabetes mellitus em ratos maduros (Elsner *et al.*, 2006). No presente estudo, o tratamento com extrato de *B. serrata* diminuiu significativamente a glicose em ratos diabéticos. Vários pesquisadores apontaram para os efeitos hipoglicêmicos de *B. serrata* (Mehrzadi *et al.*, 2018).

Num estudo experimental, o uso de uma fórmula de ervas contendo *B. serrata* reduziu os níveis de glicose no sangue em ratos diabéticos induzidos por aloxana, o que foi semelhante aos efeitos hipoglicêmicos induzidos pelo cloridrato de fenformina (Roy *et al.*, 2019). Os efeitos hipoglicêmicos de *B. serrata* em pacientes diabéticos foram atribuídos às propriedades antioxidantes da planta (Yang *et al.*, 2020).

O estudo de Mehrzadi *et al.*, (2018), sobre o uso de suplementos contendo *B. serrata* em pacientes diabéticos tipo 2 mostrou uma diminuição na glicemia de jejum e um

aumento nos níveis de insulina. A avaliação do uso do extrato de *B. serrata* no perfil lipídico em ratos diabéticos mostrou uma redução significativa na proporção de TG, colesterol, LBD e colesterol-LAD em comparação com ratos controle e diabéticos.

Além disso, o LBD diminuiu em ratos diabéticos tratados com *B. serrata* em comparação com o grupo de controle diabético. Em ratos diabéticos, a deficiência de insulina causa degradação de gordura e aumento no perfil lipídico e ácidos graxos livres (Ahangarpour *et al.*, 2014). No presente estudo, a concentração reduzida de TG, LBD e IAP em ratos diabéticos tratados com extrato de *B. serrata* em comparação com os grupos diabético e controle, mostrou um papel positivo do extrato na prevenção de um aumento no perfil lipídico em ratos diabéticos.

O extrato de *B. serrata* parece melhorar com a secreção de insulina por regeneração de células beta (Mehrzadi *et al.*, 2018). No presente estudo, a redução no perfil lipídico foi consistente com um estudo sobre as propriedades hipolipidêmicas da resina *B. serrata* (Gomaa *et al.*, 2019).

As atividades séricas de AST, ALT e GGT são um importante indicador de enzimas para danos ao fígado (Rikhi *et al.*, 2020). Danos às células do fígado fazem com que ALT e AST entrem do citosol do fígado para a corrente sanguínea. Neste estudo, AST e ALT aumentaram significativamente em ratos diabéticos tratados com extrato de *B. serrata* em comparação aos grupos controle e diabético, o que pode estar relacionado à dosagem do extrato.

Pesquisas sobre os efeitos protetores do extrato de hexano *B. serrata* em danos induzidos por tetracloreto de carbono mostraram que o uso oral do extrato a 87,5 mg/kg por nove dias foi melhor do que o extrato a 175 mg/kg (Jyothi *et al.*, 2006)

Ureia e creatinina são indicadores confiáveis da função renal (Glastras *et al.*, 2016), de modo que um aumento significativo na uréia em ratos diabéticos tratados com extrato de *B. serrata* em comparação com outros grupos pode ser devido à disfunção renal devido a altas doses de *B. serrata*. Níveis aumentados de CFQ em ratos diabéticos induzidos por aloxana tratados com extrato de *B. serrata* podem ser causados por danos ao miocárdio (Baird *et al.*, 2012). A dose letal aguda ou LD50 desta resina foi relatada acima de 2.000 mg/kg (Kumar *et al.*, 2019).

O processo de cicatrização de feridas como um processo biológico natural no corpo humano consiste em quatro estágios programados: hemostasia (parada do sangramento), inflamação, proliferação, alargamento e regeneração (Lodhi *et al.*, 2013).

O aumento da glicose no sangue faz com que algumas proteínas do corpo, como o colágeno, sejam adoçadas, o que reduz a flexibilidade e a estabilidade do colágeno e retarda o processo de cicatrização de feridas em pacientes diabéticos (Rahati *et al.*, 2016).

Os resultados do processo de recuperação e do percentual de cicatrização da ferida nos dias 14 e 21 no grupo controle não diabético e no grupo diabético tratado com creme e extrato de *B. serrata* foram superiores aos do grupo controle diabético.

A área da superfície da úlcera nos dias 14 e 21 em ratos diabéticos foi maior do que em ratos não diabéticos e diabéticos tratados com creme 2,5% e extrato de *B. serrata*. Os resultados mostraram que o uso de creme 2,5% e extrato de *B. serrata* teve efeitos benéficos no processo de cicatrização de feridas em ratos diabéticos. O que provavelmente se deve à presença dos derivados do ácido boswélico (fórmula molecular: C₃₅H₅₂O₄) contendo ácido triterpênico pentacíclico com propriedades antiinflamatórias, e com uma redução na produção de NO, o processo de cicatrização melhora ([Ahangarpour et al., 2014](#)).

[Shehata et al. \(2011\)](#) mostraram que a injeção intraperitoneal de 150 mg / kg de extrato de *B. serrata* por dez dias resultou numa diminuição significativa de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1A, IL-1B, IL-2, IL-6, interferon- gama e fator de necrose tumoral alfa em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina.

Não é surpreendente supor que o extrato de resina *B. serrata* impede a transcrição e produção de citocina, reduzindo a função do fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, que é a fonte de produção do fator nuclear kappa B ([Shehata et al., 2011](#))

O mecanismo de atividade antiinflamatória do extrato de *B. serrata* se deve ao ácido boswélico de fórmula molecular C₃₅H₅₂O₄. Este composto contém ácido triterpênico pentacíclico ([Al-Harrasi, 2008](#)), que é muito semelhante ao esteróide ([Zhang et al., 2013](#)).

A função dos ácidos triterpênicos pentacíclicos é diferente daquela dos analgésicos antiinflamatórios não esteroidais e está relacionada aos constituintes do sistema imunológico e à 5-lipoxigenase ([Ammon, 2006](#)). Os ácidos triterpênicos pentacíclicos reduzem a inflamação ao bloquear a síntese de leucotrienos ([Koeberle et al., 2018](#)).

Uma das principais razões para o atraso no processo de cicatrização de feridas em ratos diabéticos foi o aumento da glicose e o período prolongado de inflamação e infecção. Isso foi observado nos achados macroscópicos e microscópicos da superfície da ferida dos ratos no 21^o dia da reação inflamatória, o que retardou o processo de epitelização da superfície da ferida.

No grupo diabético, a maturação do tecido de granulação e a epitelização da superfície da ferida de ratos se completam em um tempo bem mais demorado do que nos outros grupos.

O extrato de *B. serrata* contém vários compostos, como tanino, alcalóides e vários flavonóides, cada um dos quais sozinho ou em combinação é eficaz para reduzir os perfis de glicose e lipídeos, bem como para curar a ferida. Portanto, estudos adicionais são necessários em cada um dos ingredientes ativos para determinar o mecanismo de recuperação.

CONCLUSÃO

Os achados sobre a morfologia da ferida e alterações bioquímicas em ratos diabéticos tratados com creme 2,5% e extrato de *B. serrata* mostraram que o uso oral dos extratos é benéfico na redução dos perfis de glicose no sangue e lipídios. Os resultados também mostram que o efeito sinérgico de seu uso tópico e oral aumenta a contração, encurta o tempo de reparo e epitelização da ferida exposta, que é um dos principais componentes da cicatrização de feridas. *B. serrata* é um medicamento fitoterápico seguro com propriedades antioxidantes e eficiente no tratamento de feridas em pacientes com diabetes. No entanto, o uso de extratos dessa planta em altas doses pode causar danos ao fígado e aos rins.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam sua gratidão e apreço aos especialistas do Centro de Pesquisa em Bioquímica da Shahrekord University of Medical Sciences.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

LITERATURA CITADA

AHANGARPOUR A, Heidari H, Fatemeh RA, Pakmehr M, Shahbazian H, Ahmadi I, Mombeini Z, Mehrangiz BH. 2014. Effect of *Boswellia serrata* supplementation on blood lipid, hepatic enzymes and fructosamine levels in type2 diabetic patients. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 13(1):29. ISSN 2008-1820. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-13-29>

AL-HARRASI A, Al-saidi S. 2008. Phytochemical analysis of the essential oil from botanically certified oleogum resin of *Boswellia sacra* (Omani Luban). *Molecules*. 13(9): 2181-2189. <https://doi.org/10.3390/molecules13092181>

AMMON HP. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. 2006. *Planta medica*. 72:1100-1116. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947227>

ASSIMOPOULOU AN, Zlatanov SN, Papageorgiou VP. 2005. Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrate. *Food Chemistry*. 92(4): 721-727. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.08.033>

BAIRD MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. 2012. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012:960363. <https://doi.org/10.1155/2012/960363>

BEHESHTI S, Ghorbanpour Skakakomi A, Ghaedi K, Dehestani H. 2018. Frankincense upregulates the hippocampal calcium/calmodulin kinase II- α during development of the rat brain and improves memory performance. *International journal of developmental neuroscience*. 69(1):44-48.

<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.06.011>

BERTOCCHI M, Isani G, Medici F, Andreani G, Tubon Usca I, Roncada P, Forni M, Bernardini C. 2018. Anti-Inflammatory Activity of *Boswellia serrata* Extracts: An *In Vitro* Study on Porcine Aortic Endothelial Cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*. <https://doi.org/10.1155/2018/2504305>

BHAWALI UK, Yoshida K, Kurita T, Suzuki M, Okada Y, Tewari N, Oka S, Kuboyama N, Hiratsuka K. 2019. Effects of 830 nm low-power laser irradiation on body weight gain and inflammatory cytokines in experimental diabetes in different animal models. *Laser therapy*. 28(4):257-265. <https://doi.org/10.5978/islsm.19-OR-17>

BORRELLI F, Capasso F, Capasso R, Ascione V, Aviello G, Longo R, Izzo AA. 2006. Effect of *Boswellia serrata* on intestinal motility in rodents: inhibition of diarrhoea without constipation. *British journal of pharmacology*. 148(4):553-560. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706740>

CHAO M, Zou D, Zhang Y, Chen Y, Wang M, Wu H, Ning G, Wang W. 2009. Improving insulin resistance with traditional Chinese medicine in type 2 diabetic patients. *Endocrine*. 36(2):268-274. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9222-y>

DRA LA, Sellami S, Rais H, Aziz F, Aghraz A, Bekkouche K, Markouk M, Larhsini M. 2018. Antidiabetic potential of *Caralluma europaea* against alloxan-induced diabetes in mice. *Saudi journal of biological sciences*. 26(6):1171-1178. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.05.028>

ELSNER M, Gurgul-Convey E, Lenzen S. 2006. Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells. *Free radical biology and medicine*. 41(5):825-834. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.002>

FISMAN EZ, Tenenbaum A. 2009 A cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. *Cardiovascular diabetology*. 20(8):38. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-38>

GOMEZ-PEREZ FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. 2010. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. *Archives of medical research*. 41(4):302-308. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.05.007>

GOMAA AA, Farghaly HSM, El-Sers DA, Farrag MM, Al-Zokeim NI. 2019. Inhibition of adiposity and related metabolic disturbances by polyphenol-rich extract of *Boswellia serrata* gum through alteration of adipo/cytokine profiles. *Inflammopharmacology*. 27(3):549-559. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0519-4>

GLASTRAS SJ, Chen H, Teh R, McGrath RT, Chen J, Pollock CA, Wong MG, Saad S. 2016. Mouse models of diabetes, obesity and related kidney disease. *PloS one*. 11(8):e0162131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162131>

HAMIDPOUR R, Hamidpour S, Hamidpour M, Shahlari M. 2013. Frankincense (rū xiāng; boswellia species): from the selection of traditional applications to the novel phytotherapy for the prevention and treatment of serious diseases. *J Tradit Complement Med*. 3(4): 221-6. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.119723>

JALILI C, Salahshoor MR, Pourmotabbed A, Moradi S, Roshankhah Sh, Darehdori AS, Motaghi M. 2014. The effects of aqueous extract of *Boswellia serrata* on hippocampal region CA1 and learning deficit in kindled rats. *Research in pharmaceutical sciences*. 9(5):351-358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318003/>

JYOTHI Y, Kamath JV, Asad M. 2006. Effect of hexane extract of *Boswellia serrata* oleo-gum resin on chemically induced liver damage. *Park J Pharm. Sci*. 19(2):129-133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751123/>

KOEBERIE A, Henkel A, Verhoff M, Tausch L, König S, Fischer D, Kather N, Seitz S, Paul M, Jauch J, Werz O. 2018. Triterpene Acids from Frankincense and Semi-Synthetic Derivatives That Inhibit 5-Lipoxygenase and Cathepsin G. *Molecules*. 23(2). <https://doi.org/10.3390/molecules23020506>

KOMESU MC, Tanga MB, Buttros KR, Nakao C. 2004. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology*. 11(2):63-67. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys>

KUMAR R, Singh S, Saksena AK, Pal R, Jaiswal R, Kumar R. 2019. Effect of *Boswellia Serrata* Extract on Acute Inflammatory Parameters and Tumor Necrosis Factor- α in Complete Freund's Adjuvant-Induced Animal Model of Rheumatoid Arthritis. *International journal of applied & basic medical research*. 9(2):100-106. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_248_18

LEE YH, Chang JJ, Chien CT, Yang MC, Chien HF. CHANG JJ., CHIEN CT., YANG MC., CHIEN HF. 2012. Antioxidant sol-gel improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental diabetes research*. 2012:504693. <https://doi.org/10.1155/2012/504693>

LERMAN OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. 2003. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *The American journal of pathology*. 162(1):303-312. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63821-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63821-7)

LODHI S, Singhai AK. 2013. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn on streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 6(4):253-259. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60053-X](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60053-X)

MEHRZADI S, Tavakolifar B, Huseini HF, Mosavat SH, Heydari M. 2018. The Effects of *Boswellia serrata* Gum Resin on the Blood Glucose and Lipid Profile of Diabetic Patients: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of evidence-based integrative medicine*. 2515690X18772728. <https://doi.org/10.1177/2515690X18772728>

MENTREDDY SR. 2007. Medicinal plant species with potential antidiabetic properties. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 87(5): 743–750. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2811>

MIAO XD, Zheng LJ, Zhao ZZ, Su SL, Zhu Y, Guo JM, Shang EX, Qian DW, Duan JA. 2019. Protective Effect and Mechanism of Boswellic Acid and Myrrha sesquiterpenes with Different Proportions of Compatibility on Neuroinflammation by LPS-Induced BV2 Cells Combined with Network Pharmacology. *Molecules*. 24(21). pii: E3946. <https://doi.org/10.3390/molecules24213946>

MOSTAFAVINIA A, Amini A, Ghorishi SK, Pouriran R, Bayat M. 2016. The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Laboratory animal research*. 32(3):160-165. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.3.160>

NAMJOU A, Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. 2018. Effects of *Urtica dioica* hydro-alcoholic extract on blood serum glucose and lipid profiles of female Wistar rats with long-term estrogen deficiency. *Veterinary research forum*. 9(4):349-355. <https://doi.org/10.30466/vrf.2018.33079>

NOURBAKHSI SMK, Rouhi-Boroujeni H, Kheiri M, Mobasheri M, Shirani M, Ahrani S, Karami J, Hafshejani ZK. 2016. Effect of topical application of the cream containing magnesium 2% on treatment of diaper dermatitis and diaper rash in children a clinical trial study. *Journal of clinical and diagnostic research*. 10(1):WC04-6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/14997.7143>

OTHMAN ZA, Wan Ghazali WS, Noordin L, Mohd Yusof NA, Mohamed M. 2019. Phenolic Compounds and the Anti-Atherogenic Effect of Bee Bread in High-Fat Diet-Induced Obese Rats. *Antioxidants*. 9(1). pii: E33. <https://doi.org/10.3390/antiox9010033>

RAHATI S Eshraghian M, Ebrahimi A, Pishva H. 2016. Effect of Spinach aqueous extract on wound healing in experimental model diabetic rats with streptozotocin. *Journal of the science of food and agriculture*. 96(7):2337-43. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7349>

RAJA AF, Ali F, Khan IA, Shahl AS, Arora DS. 2011. Acetyl-11- keto-b-boswellic acid (AKBA): Targeting oral cavity pathogens. *BMC research notes*. 4:406. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-406>

RIKHI R, Singh T, Modaresi Esfeh J. 2020. Work up of fatty liver by primary care physicians, review. *Annals of medicine and surgery*. 50:41-48. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.01.001>

RODRIGUES GR., Di Naso FC, Porawski M, Marcolin E, Kretzmann NA, Ferraz Ade B, Richter MF, Marroni CA, Marroni NP. 2012. Treatment with aqueous extract from Croton cajucara benth reduces hepatic oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of biomedicine and biotechnology*. 2012:902351. <https://doi.org/10.1155/2012/902351>

ROY NK, Parama D, Banik K, Bordoloi D, Devi AK, Thakur KK, Padmavathi G, Shakibaei M, Fan L, Sethi G, Kunnumakkara AB. 2019. An Update on Pharmacological Potential of Boswellic Acids against Chronic Diseases. *International journal of molecular sciences*. 20(17). pii: E4101. <https://doi.org/10.3390/ijms20174101>

SCHMIECH M, Lang SJ, Ulrich J, Werner K, Rashan LJ, Syrovets T, Simmet T. 2019. Comparative investigation of frankincense nutraceuticals: Correlation of boswellic and lupeolic acid contents with cytokine release inhibition and toxicity against triple-negative breast cancer cells. *Nutrients*. 11(10). pii: E2341. <https://doi.org/10.3390/nu11102341>

SHARMA R, Singh S, Singh GD, Khajuria A, Sidiq T, Singh SK, Chashoo G, Pagoch SS, Kaul A, Saxena AK, Johri RK, Taneja SC. 2009. In vivo genotoxicity evaluation of a plant based antiarthritic and anticancer therapeutic agent Boswellic acids in rodents. *Phytomedicine*. 16(12):1112-8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.009>

SHEHATA AM, Quintanilla-Fend L, Bettio S, Singh CB, Ammon HP. 2011. Prevention of multiple low-dose streptozotocin (MLD-STZ) diabetes in mice by an extract from gum resin of *Boswellia serrata* (BE). *Phytomedicine*. 18(12):1037-44. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.035>

WU L, Parhofer KG. 2014. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 3(12):1469-79. PMID: 25242435. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.010>

YANG F, Cho WY, Lee N, Kim DH, Lee J, Lee HJ, Seo HG, Lee CH.2020. Effects of *Boswellia Serrata* and Whey Protein Powders on Physicochemical Properties of Pork Patties. *Foods*. 9(3). pii: E334. <https://doi.org/10.3390/foods9030334>

ZHANG Y, Ning Z, Lu C, Zhao S, Wang J, Liu B, Xu X, Liu Y. 2013. Triterpenoid resinous metabolites from the genus *Boswellia*: pharmacological activities and potential species-identifying properties. *Chemistry Central journal*. 7(1):153. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-153>