

## Обзорная статья

### Каempferia parviflora и ее метоксифлавоны:

### Химия и биологическая активность

Далин Чен <sup>1</sup>, Хунлянь Ли <sup>2</sup>, Вэнь Ли <sup>1</sup>, Шуо Фэн <sup>1</sup> и Динсен Дэн <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gannan Health Professional College, Ганьчжоу 341000, Китай

<sup>2</sup> Фармацевтический колледж, Медицинский университет Ганнань, Ганьчжоу 341000, Китай

Корреспонденция должна быть адресована Dingsen Deng; 2374687376@qq.com

Поступила в редакцию 3 апреля 2018 г.; Пересмотрено 20 июля 2018 г.; Принят 2 августа 2018 г.; Опубликовано 16 декабря 2018 г.

Академический редактор: Винченцо Де Фео

Copyright © 2018 Далин Чен и др. Это статья в открытом доступе, распространяемая по лицензии Creative Commons Attribution License,

который разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

Каempferia parviflora (КП), укрепляющая здоровье трава, традиционно используется для лечения различных заболеваний. Фармакологический исследования заявляют о различных преимуществах КП и его основных эффективных метоксифлавонов, включая активность, регулирующую клеточный метаболизм, противоопухолевую активность, сосудистую релаксацию и кардиозащитную активность, сексуальную активность, нейропротекторную активность, противовоспалительную, противовоспалительную и антиоксидантную активность, активностью против остеоартрита, активностью против микроорганизмов и трансдермальная проникающая активность. Тезе может быть связано с усилением митохондриальных функций и активацией цГМФ-НО. сигнальный путь. Однако лежащие в основе молекулярные механизмы КП и его метоксифлавонов все еще находятся в стадии изучения. Клиническое применение КП и его метоксифлавонов может быть ограничено из-за их низкой биодоступности. Но многообещающие стратегии в пути. В этом обзоре будет всесторонне обсуждаться биологическая активность КП и его метоксифлавонов.

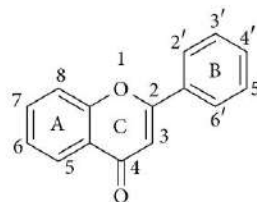
## 1. Введение

Каempferia parviflora (КП) или Krachaidam, которая принадлежит к семейству Zingiberaceae, изначально встречается на севере и к северо-востоку от Тайланда. Корневища КП, также известные как черный имбирь, популярны как лечебные травы и традиционно используется в народной медицине для лечения различных заболеваний, в том числе воспаления, язвы, подагра, колики, абсцессы, аллергия и остеоартрит [1, 2]. В ряде фармакологических исследований КП было заявлено о его полезных свойствах при различных заболеваниях. В этом обзоре мы обсудим активность метоксифлавонов, включая активность, регулирующую клеточный метаболизм, противоопухолевую активность, сосудистую релаксацию и кардиопротекторную активность, сексуальную активность, нейропротекторную активность, противовоспалительную, противовоспалительную и антиоксидантную активность, антиостеоартритную активность, антимикробную активность и трансдермальную проникающую активность.

## 2. Химическая структура, метаболизм, и токсикология

Фитохимическое исследование КП выявило, что основной метоксифлавоны были идентифицированы структурно [3, 4]

(Фигура 1). Для исследования противовоспалительной активности в ингибировании дегрануляции была изучена взаимосвязь структура-активность (SAR) Исследования КП methoxyflavones показывают, что метоксилирование в положении 5 и вицинальное метоксилирование в положениях 3 и 4 играют решающую роль в обеспечении этой активности [5]. 7-метоксифлавоны включены для тестирования их антихолинэстеразная активность. Соединение-4 и Соединение-6 было продемонстрировано, что они проявляют самые высокие ингибирующие эффекты на ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ) активность. Исследование SAR показывает, что диметоксилирование при положения 5 и 7 и свободный заместитель в положении 3 являются необходим для ингибирующего действия на АХЭ и БХЭ. Гидроксилирование в положении 5 уменьшает такие эффекты [6]. В другое исследование показывает, что метоксилирование в положении 5 в 7-метоксифлавоны играют решающую роль в ингибировании ФДЭ-5. Однако метоксилирование в положении 4 не дает преимуществ для Ингибирование ФДЭ [7]. Кроме того, метилирование в положении 5 снижает цитотоксичность метоксифлавонов в отношении меланомы B16 клетки 4A5. Таким образом, цитотоксичность соединения-11 более чем у Соединения-3 [8]. Структурные модификации Были исследованы КП метоксифлавоны. Несколько оксимов синтезированы производные соединения-6, и обнаружено, что проявляют цитотоксичность в отношении клеточных линий HepG2 и T47D [9].



Methoxyflavones	Substitution				
	3	5	7	3'	4'
3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone (Compound-1)	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
3,5,7,4'-tetramethoxyflavone (Compound-2)	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		-OCH <sub>3</sub>
5,7,3',4'-tetramethoxyflavone (Compound-3)		-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
5,7,4'-trimethoxyflavone (Compound-4)		-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		-OCH <sub>3</sub>
3,5,7-trimethoxyflavone (Compound-5)	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		
5,7-dimethoxyflavone (Compound-6)		-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		
3,5-dihydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone (Compound-7)	-OH	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
5,3'-dihydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (Compound-8)	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-OCH <sub>3</sub>
5,4'-dihydroxy-7-methoxyflavone (Compound-9)		-OH	-OCH <sub>3</sub>		-OH
5-hydroxy-3,7,3',4'-tetramethoxyflavone (Compound-10)	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
5-hydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone (Compound-11)		-OH	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (Compound-12)	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-OCH <sub>3</sub>		-OCH <sub>3</sub>
5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavone (Compound-13)	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-OCH <sub>3</sub>		
5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone (Compound-14)		-OH	-OCH <sub>3</sub>		-OCH <sub>3</sub>
5-hydroxy-7-methoxyflavone (Compound-15)		-OH	-OCH <sub>3</sub>		
4'-hydroxy-5,7-dimethoxyflavone (Compound-16)		-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		-OH

Рисунок 1: Изображение корневищ КП (слева) и идентифицированная структура метоксифлавонов (справа), выделенных из КП. Основная структура метоксифлавона включает бензольное кольцо А с 2 группами заместителей в положениях 5 и 7, ароматическое кольцо В с 2 группами заместителей в положениях 3 и 4, и кольцо С с замещающей группой, связанной в положении 3. Замещающие группы могут представлять собой -H, -OH или -OCH<sub>3</sub>.

Три метоксифавона, включая 3,5,7,3,4-пентаметоксифавон (соединение-1), 5,7,4-триметоксифавон (соединение-4) и соединение-6, выбраны для исследования характеристик фармакокинетики. Они быстро достигают максимальной концентрации в течение 1-2 часов после перорального введения крысам. Однако они показывают очень низкую биодоступность 1%-4%. Исследование распределения метоксифлавонов указывает на их присутствие в печени, почках, легких, яичках и головном мозге. Они метаболизируются и выводятся с мочой после деметилирования, сульфатирования и глюкуронирования [10]. Кишечные бактерии человека для метаболизма метоксифлавонов проверяют с помощью анализов активности в анаэробных условиях. Соединение-6 и соединение-4 полностью превращаются в 5,7-дигидроксифавон (хризин) и 5,7,4-тригидроксифавон (апигенин) соответственно. Выявлено, что преимущественно гидролизуется метоксильная группа в положении 7, а затем в положении 4 [11].

Разработаны методы количественного и качественного анализа метоксифлавонов КП [9]. После перорального приема определяли параметры фармакокинетики 5,7,3,4-тетраметоксифавона (Соединение-3) (50 мг/кг), в том числе максимальную концентрацию (С<sub>max</sub>), время достижения максимальной концентрации препарата в крови (Т<sub>max</sub>) и половину-жизнь (Т<sub>1/2</sub>), рассчитанная как 0,79 г/мл,

мин и 273 мин соответственно. Основываясь на площади под кривой (AUC) при пероральном введении, биодоступность соединения-3 оценивается в 14,3% [12]. Методом мечения изотопов метаболиты соединения-3 были идентифицированы как 7-гидрокси-5,3,4-триметоксифавон, 5-гидрокси-7,3,4-триметоксифавон (соединение-11), 7-гидрокси-5,3,4-триметоксифавона сульфата, 3-гидрокси-5,7,4-триметоксифавона и 4-гидрокси-5,7,3-триметоксифавона [13].

До сих пор нет достаточных научных данных для определения оптимальной дозы. Рекомендация Тайского института традиционной медицины предполагает, что суточная доза КП составляет 1,2 г. Но прием 1,35 г КП в день не вызывает побочных эффектов [1]. Кроме того, порошок экстракта КП был разработан в качестве пищевого ингредиента на рынке, который стандартизирован для содержания не менее 2,5% 5,7-диметоксифавона (Соединение-6) и 10% от общего количества метоксифлавонов [2]. Изучение острой и хронической токсичности показало, что пероральное введение КП не вызывает каких-либо аномальных изменений массы тела и гистологии в различных внутренних органах [14, 15]. Токсикологическое исследование показало, что этанольный экстракт КП (в дозах 60, 120 и 240 мг/кг в течение 60 дней) не вызывает существенных изменений гемоглобина, лейкоцитов и дифференциального числа клеток. Отрицательного влияния на функции

обнаружены в испытанных дозах [16]. Fitnox, спортивная пищевая добавка, представляет собой уникальную смесь метоксифавонов КР, полифенолов кожуры граната и сапонинов листьев *Moringa oleifera*. Субхроническое токсикологическое исследование показало, что введение Фитнокса (в дозе 1000 мг/кг/сут в течение 90 дней) крысам не проявляет какой-либо связанной с препаратом токсичности или смертности у обоих полов, а также никаких существенных изменений между контрольной группой и группой, получавшей Фитнокс, у крыс. все параметры на гематологическом, биохимическом и гистологическом уровнях [17]. Другое исследование по оценке токсикологии этанольного экстракта КП (5, 50 и 500 мг/кг/сут в течение 6 мес) не выявило заметных гистологических изменений во всех группах. Гематологические показатели также находятся в пределах нормы у обоих полов. Но масса тела и уровень триглицеридов в группе крыс с дозой 500 мг/кг ниже, а уровень глюкозы и холестерина выше [15].

### 3. Активность, регулирующая клеточный метаболизм.

Ожирение, тесно связанное с резистентностью к инсулину, часто вызывается чрезмерным потреблением калорий и недостатком физических упражнений. Первый способствует накоплению триглицеридов в липидных каплях адипоцитов и ингибированию липолиза, который регулируется жировой триглицеридлипазой (ATGL), гормончувствительной липазой (HSL) и моноацилглицероллипазой. Было показано, что экстракты Те КР, соединение-1 и соединение-4 усиливают липолиз, подавляют накопление липидов и уменьшают гипертрофию в зрелых адипоцитах за счет активации экспрессии ATGL и HSL в независимом от пероксисомного рецептора, активируемом пролифератором (PPAR). способ. Напротив, кверцетин, представляющий собой полное деметилирование соединения-1, не проявляет какой-либо подавляющей активности в отношении накопления липидов в зрелых адипоцитах в тех же условиях. Тезе предполагают, что метоксильные группы в эффективных метоксифавонах играют решающую роль в этой активности [4] (табл. 1).

Соответственно, у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров (HFD), экстракты КР значительно стимулировали расход энергии за счет активации бурой жировой ткани (BAT) и усиления экспрессии разобщающего белка 1 (UCP1), который экспрессируется исключительно в BAT. Это приводит к снижению накопления внутрибрюшного жира, уровня триглицеридов и лептина в плазме [18, 19]. Эти данные критически подтверждают эффекты КР против ожирения у мышей Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes (TSOD), которые являются мышинной моделью спонтанного диабета II типа с ожирением [19].

В процессе адипогенеза ССААТ/энхансер-связывающий белок (C/EBP), член семейства C/EBP, индуцируется гормональными сигналами и функционирует как позитивный медиатор транскрипции PPAR. С другой стороны, экспрессия PPAR подавляется белками семейства GATA на ранней стадии дифференцировки адипоцитов. Было показано, что этилацетатный экстракт КР, соединения-1 и соединения-4 повышает экспрессию C/EBP и PPAR и подавляет экспрессию GATA-2, что приводит к стимуляции адипогенеза и секреции адипонектина в преадипоцитах 3T3-L1. Однако были протестированы метоксифавоны, выделенные из КП, и подтверждено, что они не являются лигандами PPAR [20].

Дальнейшее изучение возможного механизма КП в регуляции энергетического обмена показывает, что этилацетат

Экстракт КП подавляет побеление межлопаточной БЖТ у мышей TSOD. Это может быть связано с усилением экспрессии PPAR, UCP-1 и 3AR и накоплением триацилглицеролов в дермальных адипоцитах, что способствует уменьшению дифференцировке бурых адипоцитов и усиливать эффекты термогенеза [21]. В предварительно дифференцированных (p) и дифференцированных (d) миобластах C2C12 экстракты КР, соединения-6, -12 и -15 значительно усиливают экспрессию переносчика глюкозы 4 (GLUT4) и переносчика монокарбоксилата 1 (MCT1) и коактиватора PPAR-1. (PGC-1), что приводит к увеличению продукции АТФ и митохондриального биогенеза [22].

Митохондриальный биогенез в скелетных мышцах может принести пользу от упражнений за счет улучшения митохондриальных функций и ответа на потребность в энергии. Было показано, что стандартизированный экстракт КП повышает беговую выносливость и соотношение массы скелетных мышц к массе тела. Экстракт КР также повышает экспрессию PGC-1 и вышестоящих факторов Sirt1, аденозинмонофосфат (AMP)-активируемой протеинкиназы (AMPK) и PPAR у мышей C57BL/6J. В мышечных трубках L6 экстракт КР значительно способствует биогенезу и плотности митохондрий за счет повышенной экспрессии PGC-1 ядерного респираторного фактора-1 (NRF-1), рецептора, связанного с эстрогеном (ERR), и митохондриального фактора транскрипции A (Pfam) [23] (Таблица 1). Следовательно, экстракт КР значительно улучшает физическую работоспособность и мышечную выносливость за счет усиления экспрессии PGC-1 и глюкозооксидазы (GS) в клетках C2C12. Между тем экспрессия воспалительных цитокинов IL-6 и TNF также ослабляется в клетках C2C12 экстрактом КР [2].

Лекарственные травы могут индуцировать изменение метаболизма некоторых лекарственных средств, и точно так же лекарственные препараты могут изменять метаболизм некоторых активных компонентов лекарственных трав; в частности, они могут влиять на активность ферментов цитохрома P450. Члены семейства CYP, включая CYP1, CYP2 и CYP3, являются ключевыми факторами в метаболизме лекарств. Было показано, что этанольный экстракт КР изменяет ферментативную активность CYP1A1, CYP1A2, CYP2B и CYP2E1 in vitro. У мышей, которым вводили экстракт КП в дозе 250 мг/кг, активность CYP1A1 и CYP1A2 повышается при кратковременном лечении, CYP2E1 увеличивается при длительном лечении, CYP2B повышается во все сроки лечения, но CYP3A не не меняется [10]. Было показано, что экстракты КР влияют на метаболизм силденафла, который является ингибитором ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции. Экстракты КР значительно снижают Стах, AUC и T1/2 силденафла на 40-52%, 60-65% и 32-54% соответственно, в то время как константа скорости элиминации (Ke) силденафла увеличивается на 37-77%. [59].

### 4. Противораковая активность

Лекарственные травы важны и представляют интерес для успешной дополнительной стратегии лечения рака. Было показано, что этанольный экстракт КР дозозависимо подавляет клеточный рост, снижает жизнеспособность клеток и индуцирует апоптоз в клетках HL-60, о чем свидетельствуют клеточные морфологические изменения, экстернализация фосфатидилсерина, митохондриальные реакции.









потеря трансмембранного потенциала (МТР) и активация каспазы-3. Эти действия могут быть усилены введением ингибиторов PI3K, AKT и MEK. Аналогичным образом, 95%-й этанольный экстракт КР ингибирует пролиферацию и жизнеспособность клеток и способствует апоптозу клеток промоноцитарной лейкемической клеточной линии U937, о чем свидетельствуют конденсированные ядра и апоптотические тельца и снижение МТР [25] (таблица 1). Было показано, что метанольный экстракт КР и несколько метоксифавонов, включая соединения-3, -7, -10 и -11, проявляют ингибирующую активность в отношении меланогенеза в клетках мышиной меланомы B16 4A5, индуцированных теофиллином (IC50 = 9,6 мкг/мл, 8,6 М, 2,9 М, 3,5 М и 8,8 М соответственно). Кроме того, не обнаружено какой-либо заметной цитотоксичности выделенных соединений в отношении клеток меланомы B16 4A5 в эффективных дозах. Возможный механизм может быть связан с подавляющим действием этих соединений на экспрессию тирозиназы, тирозин-родственного белка (TRP)-1 и TRP-2 [8] (табл. 1).

В клетках рака шейки матки HeLa этанольный экстракт КР способствует апоптозу клеток посредством подавления сигнальных путей PI3K/AKT и MAPK. Кроме того, КР также ингибирует миграцию и инвазию клеток HeLa. Тis может быть связан с ингибирующим действием на экспрессию MMP-2 [26]. Оценка действия этанольного экстракта КП на клеточные линии холангиокарциномы человека (HuCCA-1 и RMCCA-1) показала, что значения CC50s на HuCCA-1 и RMCCA-1 составляют 46,1 г/мл и 62,0 г/мл соответственно [1]. 10). Р-гликопротеин (P-gp), член семейства АТФ-связывающих кассет (ABC), вытесняет различные химиотерапевтические агенты при лечении рака, что приводит к множественной лекарственной устойчивости. Было обнаружено, что этанольный экстракт КП и Соединение-1 увеличивают накопление родамина 123 и даунорубицина, субстратов P-gp, в клетках LLC-GA5-COL 150, которые представляют собой трансфектантную клеточную линию эпителиальных клеток почки свиньи. линия LLC-PK1 с кДНК MDR1 человека [27]. Белки, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (MRP), включая MRP-1, -2 и -3, также вовлечены в множественную лекарственную устойчивость. Ингибиторы MRPs могут в значительной степени индуцировать накопление кальцеина, субстрата MRPs, на который не влияет типичный ингибитор P-gp верапамил. Было обнаружено, что этанольный экстракт КР и метоксифавоны увеличивают накопление кальцеина и доксорубицина в клетках A549 в зависимости от дозы путем ингибирования функций MRP. Соединение-6 проявляет наиболее мощную стимулирующую активность в отношении накопления доксорубицина в клетках A549. Однако кажется, что 5-гидроксиметоксифавоны исключены из-за связи с такими стимулирующими эффектами [28].

## 5. Сосудистый релаксант и

### Кардиопротекторная активность

Было показано, что этанольный экстракт КР вызывает расслабление кольца аорты и подвздошной кишки в изолированных тканях, индуцированных фенилэфрином (PE) или ацетилхолином (ACH), в зависимости от дозы [29]. Однако из-за высокой гидрофобности Соединение-6 может вызвать серьезные проблемы после инъекции. Комплексообразование Соединения-6 с 2-гидроксипропил-циклодекстрином значительно увеличивает растворимость в воде для

в 361,8 раза, а тормозящее действие на БухЭ в 2,7 раза [60].

NO, сигнальная молекула, продуцируется NO-синтазами, имеющими три изоформы, т. е. iNOS, eNOS и nNOS. NO играет критическую роль в поддержании нормальных сосудистых функций, и его экспрессия строго контролируется. NO, генерируемый iNOS с «высоким выходом», участвует в клеточной дисфункции и апоптозе. Напротив, NO, продуцируемый eNOS с «низким выходом», играет важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что этанольный экстракт КР значительно повышает экспрессию eNOS и NO в зависимости от дозы в HUVEC [30]. Через 6 недель введения дихлорметанового экстракта КП самцам крыс среднего возраста снижается сокращение грудной аорты и брыжеечной артерии на фенилэфрин и повышается релаксация сосудов на ацетилхолин, но не на тринитрат глицерина. Лежащий в основе этого механизм может быть связан с усилением экспрессии eNOS и продукции NO [31]. Аналогичные результаты были получены Малакулом (2011), который дополнительно продемонстрировал, что этанольный экстракт КП значительно снижает выработку супероксида и улучшает эндотелиальную дисфункцию в СТЗ-индуцированных кольцах аорты [32] (таблица 1).

Ишемия и реперфузия (И/Р) часто вызываются накоплением активных форм кислорода (АФК) и кальция в цитозоле и митохондриях. Было показано, что этанольный экстракт КР проявляет кардиопротекторные эффекты при повреждении I / R за счет активации цГМФ-NO, ослабления притока кальция и защиты от АФК в кольцах аорты крыс [33]. Соответственно, соединение-1 значительно усиливает экспрессию eNOS и цистатионин-лиазы (CSE) и увеличивает выработку NO и H2S, что приводит к увеличению вазодилатации до ацетилхолина и снижению сокращения до фенилэфрина у самцов крыс среднего возраста. Кроме того, Соединение-1 снижает концентрацию глюкозы в плазме, но повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВ) в плазме [34].

## 6. Повышение сексуальной активности

КП уже давно используется для повышения сексуальной активности мужчин в Таиланде. Определена активность этанольного экстракта КП в половом поведении самцов крыс и его токсичность. В первый 10-минутный период все группы, кроме группы, получавшей высокую дозу этанольного экстракта КП (240 мг/кг), значительно усиливали ухаживание по сравнению с таковыми во второй и третий 10-минутные периоды. Однако существенных различий в латентности, частоте, латентности и частоте интромиссии между обработанной и контрольной группами не наблюдалось. Было продемонстрировано, что КР является полезной для здоровья травой. Экспериментальные исследования на животных не выявили какой-либо очевидной токсичности, о чем свидетельствуют неизменные функции печени и почек. Но нецелесообразно использовать высокие и хронические дозы КП для сексуальной активности человека [16]. Для дальнейшего изучения свойства КР афродизии на моделях крыс-самцов устанавливали диабет, вызванный стрептозотоцином (STZ), который связан с осложнением сексуальной дисфункции. Лечение КП значительно повышает уровень сывороточного тестостерона, концентрацию сперматозоидов и



## Доказательная дополнительная и альтернативная медицина

массы семенников и улучшает копуляционное поведение у крыс с диабетом, индуцированным СТЗ [39] (табл. 1). Аналогичные эффекты экстракта КП у стареющих крыс на повышение половой активности, что может быть связано с усилением дофаминергической функции гипоталамуса.

Изучены тестостероноподобные эффекты КП на репродукцию и установлено, что КП в дозе 1000 мг/кг не изменяет брачное поведение, вес репродуктивных органов и уровни сывороточных гормонов, в том числе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерон [61, 62]. Аналогичным образом исследовано влияние экстрактов КП различными растворителями, в том числе этанолом, гексаном и водой, на репродуктивные органы и половые функции самцов крыс. Никаких изменений массы репродуктивных органов, каких-либо параметров полового поведения, фертильности или подвижности сперматозоидов у крыс Sprague-Dawley (SD) в гексановой и водной вытяжке не наблюдается. Однако этаноловый экстракт дозозависимым образом значительно увеличивает приток крови к яичкам, указывая на активность афродизиака [40] (таблица 1).

Нарушение расслабления артерий полового члена или кавернозного тела, вызванное многофакторными причинами, является основным патологическим механизмом эректильной дисфункции (ЭД). Фосфодиэстераза-5 (ФДЭ-5) является ключевым ферментом, регулирующим уровень цГМФ, который вызывает расслабление и вазодилатацию гладкой мускулатуры сосудов и увеличивает приток крови к тканям полового члена. Было продемонстрировано, что экстракт КП и его 7-метоксифавоны проявляют ингибирующее действие на ФДЭ-5 с использованием двухэтапного радиоактивного анализа. Соединение-6 проявляет наиболее сильное ингибирующее действие на ФДЭ5 со значением IC50 10,64±2,09 М [7].

## 7. Нейропротекторная активность

Исследовано влияние КП на нейрофармакологическую и нейропротекторную активность *in vivo* и *in vitro*. С применением двумерного гель-электрофореза (2D-гель) этанольный экстракт КП повышает экспрессию 37 белков и подавляет 14 белков в гиппокампе крыс Sprague-Dawley (SD), из которых экспрессия GFAP и DPYSL2 была связана с антиоксидантной и микротрубочкообразующей активностью соответственно. Они были подтверждены вестерн-блоттингом, и было показано, что они значительно активируются. Однако неожиданно было обнаружено, что экспрессия фосфорилированного DPYSL2 подавляется. Кроме того, экстракт КП также увеличивал выработку норадреналина (NE), серотонина (5-HT) и дофамина (DA) в гиппокампе крыс [42]. Экстракт КП был включен для лечения психических расстройств и улучшения когнитивных функций. Однако точные механизмы все еще изучаются.

Фермент, расщепляющий белок-предшественник амилоида 1 (BACE1), скорость-лимитирующий фермент, связанный с аномальной экспрессией β-амилоидных пептидов, вовлечен в патологическое развитие болезни Альцгеймера (БА). Было показано, что соединения -1, соединения-4 и соединения-6 ингибируют активность BACE1 (IC50 = 5,98×10<sup>-5</sup>М, 3,69×10<sup>-5</sup>М и 4,95×10<sup>-5</sup>М соответственно) в значительной степени неконкурентным образом, не влияя на активность -секретазы или другой сериновой протеазы [43]. Этанольный экстракт КП был

продемонстрировал антидепрессантоподобную активность у крыс с помощью теста принудительного плавания. Экстракт Те КП может значительно защитить от индуцированного вальпроевой кислотой (VPA) снижения когнитивных функций и сокращения пролиферирующих клеток. Кроме того, экспрессия даблкортина (DCX) усиливается в гиппокампе экстрактом КП. Это указывает на то, что экстракт КП может улучшать пространственную память и пролиферацию клеток, поврежденных VPA, в пределах субгранулярной зоны [44] (таблица 1). Экстракт КП последовательно проявляет нейропротекторную активность против нарушений обучения и памяти, вызванных хроническим стрессом ограничения, о чем свидетельствует повышенная плотность нейронов во всех областях гиппокампа [63].

## 8. Противоаллергическая, противовоспалительная и антиоксидантная активность.

Было исследовано влияние н-гексанового или 50%-ного этанольного экстрактов КП на ингибирование дегрануляции в клетках базофильного лейкоза крыс (RBL-2H3), запускаемой антигеном IgE или ионофором кальция, и показано, что оно оказывает положительное влияние. Идентифицировано пять компонентов н-гексанового экстракта, ответственных за такую активность. Это Соединение-2, Соединение-5, Соединение-6, Соединение-10 и Соединение-14, из которых Соединение-6 и Соединение 10 проявляют большую активность в ингибировании дегрануляции и экспрессии медиаторов воспаления [45]. Эти данные согласуются с исследовательской работой Tewtrakul (2008), согласно которой Соединение-10 и Соединение-6 были продемонстрированы как основные соединения, ответственные за противоаллергическую активность при ингибировании дегрануляции со значением IC50 8,0 М и 20,6 М, соответственно. Возможный механизм может быть связан с подавлением поступления Ca<sup>2+</sup> в клетки [5].

Известно, что клетки макрофагов RAW264.7 продуцируют различные провоспалительные медиаторы, такие как простагландин E2 (PGE2), интерлейкин 1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF) и оксид азота (NO).

Сообщалось, что этанольный экстракт КП ингибирует экспрессию PGE2 в липополисахаридных (LPS)-индуцированных клетках RAW264.7 со значением IC50 9,2 г/мл. *In vivo* гексановая и хлороформная фракции экстракта КП проявляют большую активность в снижении отека лапы крысы, чем этилацетатная, этанольная и водная фракции [46]. Соответственно, соединения, выделенные из КП, тестировали на ингибирующее действие на высвобождение NO, PGE2 и TNF. Соединение-10 продемонстрировало самую высокую активность в отношении индуцированного ЛПС высвобождения NO (IC50=16,1 М) и продукции PGE2 (IC50=16,3 М) в клетках RAW264.7, но оно неактивно в отношении экспрессии TNF (IC50 > 100 М) [2]. 47]. Между тем, соединения-4, соединения-6 и соединения-10 значительно подавляют экспрессию NO, iNOS и TNF в клетках RAW264.7, индуцированных ЛПС, путем активации пути тирозинкиназы селезенки (SYK), но не ERK и JNK. путей [46, 48].

Было показано, что этанольный экстракт КП снижает окислительный стресс при диабете [64]. Генерация АФК путем индуцированного воспалительной реакцией окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является одним из основных факторов риска развития атеросклероза. Экстракт КП может значительно снижать уровень NO в клетках RAW264.7, запускаемых липополисахаридами, ингибировать адгезивную активность клеток моноцитарного лейкоза человека (THP-1).

к эндотелиальным клеткам пупочной вены человека (HUVEC), подавляют экспрессию молекул клеточной адгезии (CAMs) и воспалительных цитокинов, а также снижают продукцию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), опосредованного Ang-II, что приводит к уменьшению окислительного стресса [49] (таблица 1).

## 9. Антиостеоартритная активность

Остеоартроз (ОА) – хроническое воспалительное заболевание. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были оказали эффективным для улучшения функций суставов. Экстракт Те Было показано, что КП уменьшает тяжесть поражений хряща при ОА крыс, индуцированном моноидоуксусной кислотой (МИА) модели. В хондроцитах человека, обработанных IL-1, экстракт было обнаружено, что КП, соединение-4 и соединение-6 подавляют экспрессию матричных металлопротеиназ (ММП), которые разрушают коллаген в суставном хряще [65]. Было показано, что соединение-3, также являющееся основным метоксифавоном, обнаруженным в *Murraya Exotica*, снижает уровень при ОА. В культуре клеток хондроцитов, индуцированных IL-1, экстракт ингибирует сигнальный путь ER/cAMP/PKA и сигнальный путь -катенина путь, ведущий к суставному хрящу и хондроцитам защиты [50] (табл. 1).

Кроме того, соединение-3 также проявляет хондропротекторное действие на ослабление стресса эндоплазматического ретикулама. (ERS), индуцированный провоспалительными цитокинами PGE<sub>2</sub>, на что указывает подавление передачи сигналов PERK-CHOP, IRE1- Передача сигналов JNK, передача сигналов ATF6 и экспрессия GSK-3 и повышение экспрессии GRP78 и XBP1 [51]. ERS способствует экспрессии GSK-3, что, в свою очередь, запускает активацию СЭР. Чтобы исследовать основной механизм ERS в индукции апоптоза хондроцитов, нокаут или гиперэкспрессия GSK-3 в трансфицированных хондроцитах установлены. GSK-3 может значительно усилить апоптоз хондроцитов, индуцированный ERS. Соединение-3 улучшает апоптоз хондроцитов путем подавления GSK-3 и ЭРС [52]. На ранней стадии ERS дефицит IRE1 значительно индуцирует ERS-индуцированный апоптоз хондроцитов. Было обнаружено, что соединение-3 обратно активирует экспрессию IRE1, XBP1s и Vcl-2 и подавляют экспрессию CHOP, p-JNK и каспазы-3 [53] (табл. 1).

## 10. Антимикробиологическая активность

КР, лекарственное растение семейства Zingiberaceae, было включены для скрининга потенциальной активности противовирусных протеаз. Было продемонстрировано, что метанольный экстракт КП ингибируют протеазу ВИЧ-1, протеазу вируса гепатита С (ВГС), и протеаза цитомегаловируса человека (HCMV). Несколько было показано, что метоксифавоны, выделенные из КП, ингибируют протеазу ВИЧ-1, из которых Соединение-6 и Соединение-15 проявляют наиболее мощную ингибирующую активность с значения IC<sub>50</sub> 19 М [66]. Ингибирующее действие на птиц также исследуется репликация вируса гриппа (H5N1). Обе этанол и водные экстракты КП значительно усиливают экспрессию мРНК TNF- и IFN- в клетках MDCK [67]. Кроме того, Соединение-3 и Соединение-4 были

показан антиплазмодийный эффект против *Plasmodium falciparum* со значениями IC<sub>50</sub> 3,70 и 4,06 г/мл соответственно. Соединение -2 и Соединение-4 проявляют противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* со значениями IC<sub>50</sub> 39,71 и 17,61 г/мл, соответственно, и проявляют антимикробную активность с минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 200 и 50 г/мл соответственно [68].

## 11. Трансдермальная проницаемая активность

Физико-химические особенности большинства метоксифавонов из КР, в том числе с низкой молекулярной массой, низким logP и низкой температурой плавления, соответствуют требованиям трансдермальной доставки. Чтобы избежать метаболизма первого прохода и увеличить низкий уровень биодоступность КП, подходящего монолитного лекарственного средства в адгезиве патч основных компонентов от КП был оценен. Те ненасыщенная олеиновая кислота проявляет наибольшую усиливающую активность на проникновение метоксифавонов. формулировка в том числе 15% КП, 3% олеиновой кислоты и 3% ментола выявлено усиление проникающей активности метоксифавоны у крыс. Фармакокинетическое исследование общего метоксифавоны *in vivo* показывают, что Стах составляет 218,08 нг/мл. с Ттах через 8 ч [69]. Точно так же дихлорметановый экстракт КП был сформулирован в виде твердых липидных наночастиц и повышал трансдермальную проницаемость [70]. У мышей TSDO экстракт КП снижает толщину

подкожно-жировой слой и инфильтрация адипоцитами в дерму. Кроме того, КР также предотвращает денатурацию коллагеновых волокон кожи, вызванную УФ-В [54].

## 12. Разное Раздел

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) часто вызывается гормональным дисбалансом, из-за чрезмерного социального стресса и неправильные привычки в питании. Образуется дигидротестостерон. из тестостерона 5-редуктазой (5R), которая является ключевой фактором развития ДГПЖ. Было продемонстрировано что экстракты КП, Соединения-1 и Соединения-3 проявляют значительную ингибирующую активность в отношении экспрессии 5 R *in vitro*. Кроме того, экстракт КП снижает вес семенных пузырьков и простаты в моделях ДГПЖ крыс [55] (табл. 1).

Пероральное введение этанольного экстракта КП (30, 60 и 120 мг/кг) подавляет язву желудка. индукция индометацином, HCl/EtOH и погружением в воду иммобилизационный стресс у крыс. Экстракт Те КР не имеет влияет на объем желудка, кислотность и выход pH, но сохраняет слизь стенки желудка в дозах 60 и 120 мг/кг [56]. Ожидается, что ингибиторы ксантинооксидазы (ХОД) улучшат гиперурикемия, которая может вызвать метаболический синдром и спровоцировать подагру. Метанольный экстракт КП и его основные активные компоненты Соединение-1 и Соединение-3 было обнаружено, что он ингибирует активность ХОД. Те значения IC<sub>50</sub> Соединение-1 и соединение-3 в ингибировании активности ХОД составляют 0,9 мМ и >4 мМ соответственно [71].

Генерация АФК и экспрессия матричных металлопротеиназ (ММП) под действием ультрафиолетового излучения В (УФВ) к нарушению целостности внеклеточного матрикса (ВКМ), ткани ремоделирование, нарушение функций кожи и, в конечном счете, формирование фотостарения. Показано, что этанольный экстракт КП

## Доказательная дополнительная и альтернативная медицина

проявлять эффекты против фотостарения, о чем свидетельствует уменьшение образования морщин и потеря волокон коллагена. Это может быть связано с подавлением экспрессии MMP-2, -3, -9 и -13, индуцированной UVB, экстрактом КР за счет ослабления сигнального пути с Jun / c-Fos, что приводит к увеличению продукции COL1A1, COL3A1 и COL7A1. Кроме того, передача сигналов IL-12 и NF- $\kappa$ B также подавляется обработкой экстрактом КР [57]. Для дальнейшего изучения лежащего в основе механизма изучают H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированное клеточное старение in vivo и in vitro. Экстракт КР значительно увеличивает биогенез и функции митохондрий за счет усиления экспрессии PGC, NRF-1 и Tfam. Экстракт КР также 1 старением увеличивает уровень ингибиторов транскрипции белков клеточного цикла (p16, p21, p53 и pRb) и усиления активаторов клеточного цикла (E2F1 и E2F2). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированная активация сигнальных путей PI3K/AKT также ослабляется экстрактом КР за счет активации вилклообразного бокса O3a (FoxO3a) и мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) [58] (таблица 1).

## 13. Клиническая перспектива

Систематический обзор клинических эффектов КР показал положительный эффект, но он неубедителен из-за включенных небольших исследований [1]. Современные исследовательские технологии продемонстрировали, что КР может подавлять увеличение массы тела, ингибировать накопление липидов и предотвращать патологические изменения, возникающие в результате резистентности к инсулину, ожирения печени и гипертонии [72]. Прибавка в весе может быть достигнута дисбалансом между расходом энергии и потреблением энергии. ВАТ играет решающую роль в контроле расхода энергии всего тела и жировых отложений. Этанольный экстракт КР в дозе 100 мг вызывает значительное увеличение расхода энергии всего организма за счет рекрутирования БЖТ у мужчин-добровольцев в возрасте 21-29 лет в Японии [24] (табл. 1).

В горном племени Монг в Таиланде считается, что КР повышает физическую работоспособность и снижает воспринимаемые усилия. Экстракт КР в дозах 25 мг или 90 мг в течение 8 недель повышает физическую работоспособность в 30-секундном тесте со стулом и 6-минутном тесте с ходьбой, повышает уровень ферментов-мусорщиков (супероксиддисмутазы (СОД), каталаза (КАТ)) и экспрессию глутатионпероксидазы (GSH-Px) и снижают выработку малонового диальдегида (МДА) [73].

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании пероральный прием Фитнокса в разовой дозе 250 мг может значительно повысить уровни NO<sub>2</sub>- и NO<sub>3</sub>- в сыворотке и слюне, что приводит к повышению общей работоспособности и физической выносливости [74]. Последовательно было обнаружено, что экстракт КР улучшает физическую форму, о чем свидетельствует улучшение силы хвата и ног, баланса, выносливости и двигательной активности. Кроме того, было обнаружено, что показатель ежедневной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), показатель утомляемости по ВАШ после теста физической подготовки (ПФТ) и показатель синдрома хронической усталости (СХУ) значительно выше, чем в группе плацебо [75].

Тем не менее, рандомизированное, двойное слепое и перекрестное исследование показало, что однократный прием КР (1,35 г) не повышает физическую работоспособность по сравнению с плацебо, что подтверждается повторными спринтерскими упражнениями

и субмаксимальные упражнения до изнеможения у студентов мужского пола в Таиланде [76]. Напротив, при приеме экстракта КР в дозе 180 мг в день в течение 12 недель у футболистов было обнаружено увеличение силы правой руки и силы хвата левой рукой по сравнению с теми, кто принимал плацебо. С другой стороны, сила спины и ног, технический тест на 40 ярдов, тест на вытягивание рук, спринтерский тест на 50 м и тест на кардиореспираторную выносливость не показывают каких-либо существенных отличий от показателей в группе плацебо. [77].

Кровообращение тесно связано с текучестью крови. Было продемонстрировано, что 70% метанольный экстракт КР значительно улучшает текучесть крови за счет активации фибринолиза, на что указывает удлинение времени лизиса эуглобулина в моделях диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) у крыс и анализы фибринолиза in vitro. Соединения-1, -3, -4 и -14 участвуют в активации фибринолиза [35]. Обнаружено, что в модели фибрилляции желудочков (ФЖ) сердца свиньи солевой экстракт КР в высоких дозах 100 мг/кг и 50 мг/кг увеличивает порог дефибрилляции (ТФП) и верхний предел уязвимости (ВПН). Но это не изменяет порог VF. Кроме того, введение КР снижает диастолическое и систолическое артериальное давление [36] (табл. 1). С другой стороны, было продемонстрировано, что экстракт КР (100 мг/кг) снижает сердечные функции в нормальных сердцах крыс за счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и передачи сигналов NO и подавления транзитного Ca<sup>2+</sup> [37]. с релаксацией сосудов, вызванной соединением-6, за счет увеличения оттока K<sup>+</sup> и ослабления притока Ca<sup>2+</sup> [38].

Считается, что КР способствует сексуальной активности мужчин. Однако этанольный экстракт КР в дозе 70 мг/кг не оказывает влияния на массу репродуктивных органов, но уменьшает латентный период, латентный период эякуляции и латентный период после эякуляции [78]. С другой стороны, было обнаружено, что этанольный экстракт КР увеличивает приток крови к яичкам в зависимости от дозы [40].

Ингибирование ФДЭ-5 стало стратегией лечения ЭД. Однако ингибиторы ФДЭ-5 требуют сексуальной стимуляции, чтобы активировать цГМФ-NO и вызвать эрекцию. Таким образом, релаксация непосредственно в кавернозных телах может стать новым эффективным подходом к лечению ЭД. Было продемонстрировано, что Соединение-1 проявляет релаксантную активность в отношении изолированных пещеристых тел человека, предварительно обработанных фенилэфрином. Возможный механизм может заключаться в том, что Соединение-1 ингибирует Ca<sup>2+</sup> + канал L-типа и индуцирует иммобилизацию Ca<sup>2+</sup> из саркоплазматического ретикулума. С другой стороны, соединение-1 действует не как открыватель KCa- каналов, ингибитор ФДЭ и ингибитор Rho-киназы, а как довольно слабый стимулятор высвобождения NO [41]. Было продемонстрировано, что экстракт КР потенциально справляется с возрастной эректильной дисфункцией. Экстракт КР в дозе 90 мг/сут значительно увеличивает все показатели. Однако он не изменяет концентрации тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [79].

## 14. Заключительные отметки

В этом обзоре мы сосредоточимся на биологической активности КР и его основные эффективные метоксифавоны, в т.ч.

активность, регулирующая клеточный метаболизм, противораковая активность, сосудистая релаксация и кардиопротекторная активность, сексуальная активность, нейропротекторная активность, противоаллергическая, противовоспалительная и антиоксидантная активность, активность против остеоартрита, активность против микроорганизмов и трансдермальная проникающая активность. Интересно, что в текущих исследованиях сообщается, что введение КП не вызывает какой-либо очевидной острой (13,33 г/кг) и хронической (5, 50 и 500 мг/кг/сут в течение 6 мес) токсичности или смертности, о чем свидетельствует отсутствие изменений в гематологии и гистология. Исследования показывают, что КП (70 мг/кг/день в течение 4 недель) не оказывает эффективного воздействия на репродуктивные органы, но повышает сексуальную мотивацию. Напротив, другие исследования показывают, что КП (200 мг/кг в течение 2 недель) может повышать сексуальную активность мужчин за счет усиления дофаминергической функции в гипоталамусе. Другой механизм включает ингибирование (60-70%) активности ФДЭ-5 КП в дозе 50 мкМ. Это может быть многообещающей стратегией лечения ЭД. Однако нецелесообразно использовать высокие и хронические дозы КП для сексуальной активности человека. КП (25 или 90 мг в течение 8 недель) применяли для повышения физической работоспособности, о чем свидетельствует повышенная экспрессия ферментов-мусорщиков и сниженная экспрессия МДА. Потенциально КП используется для укрепления здоровья, как минимум, за счет регулирования баланса энергетического обмена и улучшения сердечно-сосудистых функций. Механизмы, лежащие в основе КП в пользу для человека, до конца не ясны. Необходимы дополнительные усилия.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Вклад авторов

Dingsen Deng инициировал и разработал этот документ. Далин Чен и Хунлян Ли внесли одинаковый вклад в это исследование. Вэнь Ли и Шуо Фэн пересмотрели и доработали документ. Все авторы одобрили окончательную статью.

## Благодарности

Это исследование было финансово поддержано Генеральным проектом Медицинского университета Ганнан (CD201703).

### использованная литература

- [1] С. Саокаев, П. Вилаират, П. Рактаньякан и др., «Клинические эффекты *Krachaoidum* (*Caempferia parvifora*): систематический обзор». Доказательная дополнительная и альтернативная медицина, том. 22, нет. 3, стр. 413–428, 2017.
- [2] К. Тода, С. Хитоэ, С. Такеда и Х. Симода, «Экстракт черного имбиря повышает физическую работоспособность и мышечную выносливость за счет улучшения воспаления и энергетического обмена», *Heliyon*, vol. 2, нет. 5, номер статьи e00115, 2016 г.
- [3] Т. Адзума, Ю. Танака и Х. Кикузаки, «Фенольные гликозиды из *Caempferia parvifora*», *Phytochemistry*, vol. 69, нет. 15, стр. 2743–2748, 2008.
- [4] Ю. Окабе, Т. Шимада, Т. Хорикава и др., «Подавление гипертрофии адипоцитов полиметоксифавонидами, изолированными

## Доказательная дополнительная и альтернативная медицина

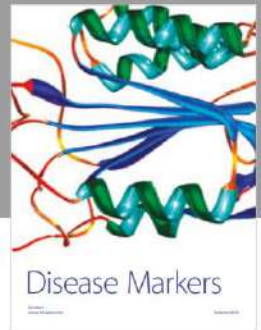
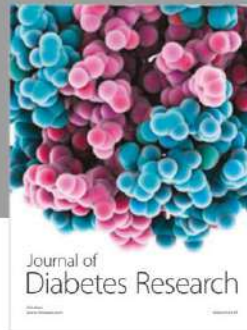
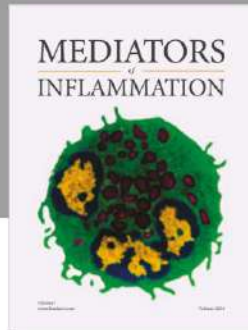
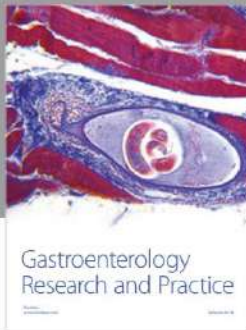
из *Caempferia parvifora*, *Phytomedicine*, vol. 21, нет. 6, стр. 800–806, 2014.

- [5] С. Тьютракул, С. Субхадхирасакул и С. Кумми, «Антиаллергическая активность соединений из *Caempferia parvifora*». *Журнал этнофармакологии*, вып. 116, нет. 1, стр. 191–193, 2008.
- [6] P. Sawasdee, C. Sabphon, D. Sitthiwongwanit и U. Kokpol, «Антихолинэстеразная активность 7-метоксифавонов, выделенных из *Caempferia parvifora*», *Phytotherapy Research*, vol. 23, нет. 12, стр. 1792–1794, 2009.
- [7] P. Temkithawon, TR Hinds, JA Beavo et al., «*Caempferia parvifora*, растение, используемое в традиционной медицине для повышения сексуальной активности, содержит большое количество ингибиторов PDE5 с низким сродством», *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 137, нет. 3, стр. 1437–1441, 2011.
- [8] К. Ниномия, Т. Мацумото, С. Чайпеч и др., «Одновременный количественный анализ 12 метоксифавонов с ингибирующей меланогенез активностью из корневищ *Caempferia parvifora*». *Журнал натуральных лекарств*, том. 70, нет. 2, стр. 179–189, 2016.
- [9] Суттанут К., Шрипанидукулчай Б., Йенджай К., Джей М. Одновременная идентификация и количественный анализ 11 фавониоидных компонентов в *Caempferia parvifora* с помощью газовой хроматографии. *Журнал хроматографии А*, том. 1143, вып. 1–2, стр. 227–233, 2007 г.
- [10] С. Mekjaruskul, M. Jay и B. Sripanidkulchai, «Модуляторные эффекты экстракта *Caempferia parvifora* на ферменты цитохрома P450 печени мыши», *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 141, нет. 3, стр. 831–839, 2012.
- [11] М. Ким, Н. Ким и Дж. Хан, «Метаболизм полиметоксифавонов *Caempferia parvifora* кишечной бактерией человека *Bautia* sp. MRG-PMF1 // *Журнал сельскохозяйственной и пищевой химии*. 62, нет. 51, стр. 12377–12383, 2014.
- [12] Г.-Ж. Вэй, Л.С. Хван и К.-Л. Tsai, «Абсолютная биодоступность, фармакокинетика и экскреция 5,7,3',4'-тетраметоксифавона у крыс», *Journal of Functional Foods*, vol. 7, нет. 1, стр. 136–141, 2014.
- [13] В.-К. Лу, Ж.-Ф. Шин, Л.С. Хван и Г.-Дж. Вей, «Идентификация метаболитов 5,7,3,4'-тетраметоксифавона в моче крыс методом мечения изотопов и сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии-ионизационно-масс-спектрометрии с электрораспылением». *Журнал сельскохозяйственной и пищевой химии*, вып. 60, нет. 33, стр. 8123–8128, 2012.
- [14] М. Чжан, Д. Р. Пан и Ф. Чжоу, «Процесс извлечения нейронной сети ВР с помощью ортогональных красителей фавониоидов азалии», *Журнал Синьанского педагогического университета*, вып. 2, стр. 261–264, 2011.
- [15] С. Чивапат, П. Чавалиттумронг, А. Аттавиш и А. Рунгсип ипат, «Исследование хронической токсичности *Caempferia parvifora* wall ex. Экстракт», *Tai Journal of Veterinary Medicine*, vol. 40, нет. 4, стр. 377–383, 2010.
- [16] P. Sudwan, K. Saenphet, S. Saenphet и S. Suwansirikul, «Эффект *Caempferia parvifora* Wall. бывший. Бейкер о сексуальной активности самцов крыс и ее токсичности», *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, vol. 37, стр. 210–215, 2006.
- [17] Дж. Джейкоб, А. Амальрадж, К. Дивья, С. Джанадри, П. Манджунатха и С. Голи, «Исследование пероральной токсичности спортивного пищевого порошка на крысах Вистар: исследование повторных доз в течение 90 дней», *Токсикологические отчеты*, том. 5, стр. 497–503, 2018.
- [18] С. Йошино, М. Ким, Р. Ава, Х. Кувахара, Ю. Кано и Т. Кавада, «Экстракт *Caempferia parvifora* увеличивает потребление энергии за счет активации ВАТ у мышей», *Food Science & Nutrition*, vol. 2, нет. 6, стр. 634–637, 2014.

- [19] Т. Акасе, Т. Шимада, С. Терабаяши, Ю. Икея, Х. Санада и М. Абурада, «Эффекты *Caempferia parviflora* против ожирения у мышей со спонтанным ожирением, страдающих диабетом II типа», *Journal of Natural Medicines*, vol. 65, нет. 1, стр. 73–80, 2011.
- [20] Т. Horikawa, Т. Shimada, Y. Okabe et al., «Полиметоксифавоноиды из *Caempferia parviflora* индуцируют адипогенез на преадипоцитах 3T3-L1, регулируя факторы транскрипции на ранней стадии дифференцировки», *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 35, нет. 5, стр. 686–692, 2012.
- [21] Х. Кобаяши, Э. Хоригучи-Бабамото, М. Судзуки и др., «Влияние этилацетатного экстракта *Caempferia parviflora* на бурую жировую ткань», *Journal of Natural Medicines*, vol. 70, нет. 1, стр. 54–61, 2016.
- [22] К. Тода, С. Такеда, С. Хитоэ, С. Накамура, Х. Мацуда и Х. Симода, «Повышение выработки энергии экстрактом черного имбиря, содержащим полиметоксифавоноиды, в миоцитах за счет улучшения уровня глюкозы, молочной кислоты и липидов», *метаболизм*, *Журнал натуральных лекарств*, том. 70, нет. 2, стр. 163–172, 2016.
- [23] MB Kim, Т. Kim, С. Kim и JK Hwang, «Стандартизированный экстракт *Caempferia parviflora* повышает эффективность упражнений за счет активации митохондриального биогенеза», *Journal of Medicinal Food*, vol. 21, нет. 1, стр. 30–38, 2018.
- [24] М. Matsushita, Т. Yoneshiro, S. Aita et al., «Экстракт *Caempferia parviflora* увеличивает расход энергии всего тела у людей: роль бурой жировой ткани», *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, vol. 61, нет. 1, стр. 79–83, 2015.
- [25] R. Banjerpongchai, Y. Chanwikruy, V. Rattanapanone и B. Sripanidkulchai, «Индукция апоптоза в человеческой лейкемической клеточной линии U937 экстрактом *Caempferia parviflora* wall.ex.baker и эффектами паклитаксела и камптотецина», *Asian Pacific Журнал профилактики рака*, том. 10, нет. 6, стр. 1137–1140, 2009.
- [26] S. Potikanond, S. Sookkhee, MN Takuathung et al., «Экстракт *Caempferia parviflora* проявляет противораковую активность в отношении клеток рака шейки матки HeLa», *Frontiers in Pharmacology*, vol. 8, 2017.
- [27] D. Patanasethanont, J. Nagai, R. Yumoto et al., «Влияние экстрактов *Caempferia parviflora* и их компонентов фавона на функцию р-гликопротеина», *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 96, нет. 1, стр. 223–233, 2007.
- [28] D. Patanasethanont, J. Nagai, С. Matsuura et al., «Модуляция функции белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью, экстрактами *Caempferia parviflora* и их компонентами», *Европейский журнал фармакологии*, том. 566, нет. 1–3, стр. 67–74, 2007 г.
- [29] С.К. Ваттанапаякул, Л. Чулароймонтри, А. Херунсали, С. Charuchongkolwongse и N. Chansuvanich, «Вазорелаксирующие и спазмолитические эффекты спиртового экстракта *Caempferia parviflora* в исследованиях изолированных органов крыс», *Fitoterapia*, vol. 79, нет. 3, стр. 214–216, 2008 г.
- [30] С.К. Ваттанапаякул, М. Суватроннакорн, Л. Чулароймонтри и др., «Этанольный экстракт *Caempferia parviflora* способствует выработке оксида азота в эндотелиальных клетках пупочной вены человека», *Журнал этнофармакологии*, вып. 110, нет. 3, стр. 559–562, 2007.
- [31] С. Йорсин, К. Каноквирун, Н. Раденахмад и К. Джансакул, «Влияние дихлорметанового экстракта корневища *Caempferia parviflora* на сосудистые функции у самцов крыс среднего возраста», *Журнал этнофармакологии*, том. 156, стр. 162–174, 2014.
- [32] В. Малакул, С. Тиварарапан, К. Ингканиан и П. Савасди, «Эффекты *Caempferia parviflora* Wall. Ex Baker о эндотелиальной дисфункции у крыс с диабетом, вызванным стрептозотоцином», *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 133, нет. 2, стр. 371–377, 2011.
- [33] В. Малакул, К. Ингканиан, П. Савасди и О.Л. Вудман, «Этанольный экстракт *Caempferia parviflora* уменьшает ишемическое повреждение в изолированных сердцах крыс», *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 137, нет. 1, стр. 184–191, 2011.
- [34] S. Yorsin, K. Kanokwiroon, N. Radenahmad, and C. Jansakul, «Увеличение сосудистой eNOS и цистатионин-лиазного белка после 6-недельного перорального приема 3, 5, 7, 3, 4-пентаметоксифавона до средней старых самцов крыс», *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, vol. 389, нет. 11, стр. 1183–1194, 2016.
- [35] К. Мурата, Т. Дегучи, Т. Фуджита, Х. Мацуда, «Улучшение текучести крови с помощью корневища *Caempferia parviflora*», *Журнал натуральных лекарств*, том. 67, нет. 4, стр. 719–724, 2013.
- [36] П. Виратеранкул, С. Суринкеу, С.К. Чаттипакорн и Н. Чаттипакорн, «Эффекты *Caempferia parviflora* Wall. Бывший. Бейкера по электрофизиологии свиных сердец», *Indian Journal of Medical Research*, vol. 137, нет. 1, стр. 156–163, 2013.
- [37] П. Виратеранкул, С. Пали, К. Чинда, С. К. Чаттипакорн и Н. Чаттипакорн, «Влияние *Caempferia parviflora* Wall. Бывший. Baker и силденафла цитрат на уровень цГМФ, сердечную функцию и регуляцию внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> в сердце крыс», *Журнал сердечно-сосудистой фармакологии*, том. 60, нет. 3, стр. 299–309, 2012.
- [38] Р. Тер-Арепан, Р. Sawasdee и М. Randall, «Возможные механизмы релаксации сосудов для 5,7-диметоксифавона из *Caempferia parviflora* в аорте крыс», *Phytotherapy Research*, vol. 24, нет. 10, стр. 1520–1525, 2010.
- [39] Т. Lert-Amornpat, С. Maketon и W. Fungfuang, «Влияние *Caempferia parviflora* на сексуальную активность самцов крыс с диабетом, вызванным стрептозотоцином», *Andrologia*, vol. 49, нет. 10, 2017.
- [40] Г. Чатурапанич, С. Чайякул, В. Вераватнапакул и К. Pholrattapool, «Влияние экстрактов *Caempferia parviflora* на репродуктивные параметры и сперматозоиды у самцов крыс», *Репродукция*, том. 136, нет. 4, стр. 515–522, 2008 г.
- [41] К. Джансакул, К. Тачанапарукша, М.Дж. Малвани и Ю. Сукпондма, «Релаксационные механизмы 3, 5, 7, 3, 4-пентаметоксифавона на изолированной кавернозной оболочке человека», *Европейский журнал фармакологии*, том. 691, нет. 1–3, стр. 235–244, 2012.
- [42] В. Плаингам, С. Сангсутум, В. Ангхасирисап и Т. Тен Комнао, «Экстракт корневища *Caempferia parviflora* и эфирное масло *Myristica fragrans* повышают уровень моноаминовых нейромедиаторов и влияют на протеомные профили в гиппокампе крысы: механистическое понимание» в их нейропротекторные эффекты», *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, vol. 7, нет. 4, стр. 538–552, 2017.
- [43] К. Юн, Дж. Ли, К.-Т. Хо и М. Джун, «Открытие полиметоксифавонов из черного имбиря (*Caempferia parviflora*) в качестве потенциальных ингибиторов -секретазы (BACE1)», *Journal of Functional Foods*, vol. 20, стр. 567–574, 2016.
- [44] JU Welbat, P. Chaisawang, W. Chaijaroonkhanarak и др., «Экстракт *Caempferia parviflora* улучшает когнитивные нарушения и снижает пролиферацию клеток, вызванную лечением вальпроевой кислотой у крыс», *Annals of Anatomy*, vol. 206, стр. 7–13, 2016.
- [45] С. Хоригоме, И. Йошида, А. Цуда и др., «Идентификация и оценка противовоспалительных соединений из *Caempferia parviflora*», *Бионаука, биотехнология и биохимия*, том. 78, нет. 5, стр. 851–860, 2014.
- [46] С. Sae-wong, P. Tansakul и S. Tewtrakul, «Противовоспалительный механизм *Caempferia parviflora* в мышечных макрофагальных клетках (RAW 264.7) и у экспериментальных животных», *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 124, нет. 3, стр. 576–580, 2009.
- [47] С. Тьютракул и С. Субхадхирасакул, «Влияние соединений *Caempferia parviflora* на оксид азота, простагландин E2

- и продукции фактора некроза опухоли-альфа в клетках макрофагов RAW264.7», *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 120, нет. 1, стр. 81–84, 2008 г.
- [48] C. Sae-Wong, H. Matsuda, S. Tewtrakul et al., «Супрессивные эффекты метоксифавоноидов, выделенных из *Caempferia parvi fora*, на экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) в клетках RAW 264.7», *Journal of Ethnopharmacology*, vol. . 136, нет. 3, стр. 488–495, 2011.
- [49] С. Хоригоме, И. Йошида, С. Ито и др., «Ингибирующие эффекты экстракта *Caempferia parviflora* на адгезию моноцитов и выработку клеточных активных форм кислорода в эндотелиальных клетках пупочной вены человека», *Европейский журнал питания*, том. 56, нет. 3, стр. 949–964, 2017.
- [50] L. Wu, H. Liu, L. Li et al., «5,7,3,4-тетраметоксифавон проявляет хондропротекторную активность путем нацеливания на -катениновые сигналы in vivo и in vitro», *Biochemical and Biophysical Research Communications*, об. 452, нет. 3, стр. 682–688, 2014.
- [51] J. Yang, H. Liu, L. Li, H. Liu et al., «Хондропротекторная роль TMF в PGE2-индуцированном апоптозе, связанном со стрессом эндоплазматического ретикулума», *Доказательная дополнительная и альтернативная медицина*, том . 2015 г., ID статьи 297423, 7 страниц, 2015 г.
- [52] X. Yuan, L. Li и W. Shi, «TMF защищает хондроциты от апоптоза, вызванного стрессом ER, посредством подавления», *Biomedicine Pharmatherapy = Biomedecine Pharmatherapie*, vol. 89, стр. 1262–1268, 2017.
- [53] L. Wu, H. Liu, L. Li et al., «5,7,3,4-тетраметоксифавон защищает хондроциты от апоптоза, вызванного стрессом ER, посредством регуляции пути IRE1», *Connective Tissue Research*, vol. . 59, нет. 2, стр. 157–166, 2018.
- [54] М. Хидака, К. Хоригава, Т. Акасе и др., «Эффективность *Caempferia parviflora* в мышинной модели дерматопатии, вызванной ожирением». *Журнал натуральных лекарств*, том. 71, нет. 1, стр. 59–67, 2017.
- [55] К. Мурата, Х. Хаяси, С. Мацумура и Х. Мацуда, «Подавление доброкачественной гиперплазии предстательной железы корневищем *Caempferia parviflora*», *Pharmacognosy Research*, vol. 5, нет. 4, стр. 309–314, 2013.
- [56] К. Руджанавате, Д. Канджанопоти, Д. Аморнлердписон и С. Rojanagaroon, «Эффект *Caempferia parvi fora* против язвы желудка», *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 102, нет. 1, стр. 120–122, 2005.
- [57] JE Park, HB Ryun, SW Woo, JH Jeong и JK Hwang, «Защитный эффект экстракта *Caempferia parviflora* на фотостарение кожи, вызванное ультрафиолетовым излучением В, у голых мышей», *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, vol. 30, нет. 5, стр. 237–245, 2014.
- [58] JE Park, SW Woo, MB Kim, C. Kim и JK Hwang, «Стандартизированный экстракт *Caempferia parviflora* ингибирует внутренний процесс старения в фибробластах кожи человека и безволосых мышей путем ингибирования клеточного старения и дисфункции митохондрий», *Альтернативная медицина*, том. 2017 г., ID статьи 6861085, 14 страниц, 2017 г.
- [59] С. Mekjaruskul и В. Sripanidkulchai, «Фармакокинетическое взаимодействие между экстрактом *Caempferia parviflora* и *silde nafi* у крыс», *Journal of Natural Medicines*, vol. 69, нет. 2, стр. 224–231, 2015.
- [60] S. Songngam, M. Sukwattanasinit, K. Siraletmukul и P. Sawasdee, «5,7-диметоксифавон/гидроксипропилциклодекстриновый комплекс включения с антибутирилхолинэстеразной активностью», *AAPS PharmSciTech*, vol. 15, нет. 5, стр. 1189–1196, 2014.
- [61] Н. Trisomboon, А. Tohei, S. Malaijittnond, G. Watanabe и К. Тауа, «Пероральное введение *Caempferia parviflora* не нарушает мужское размножение у крыс», *The Journal of Reproduction and Development*, vol. 54, нет. 5, стр. 375–380, 2008.
- [62] Н. Trisomboon, G. Watanabe, P. Wetchasit и К. Тауа, «Эффект ежедневного лечения травой *Tai*, *Caempferia parviflora*, в анализе Гершбергера с использованием кастрированных неполовозрелых крыс», *The Journal of Reproduction and Development*, vol. 53, нет. 2, стр. 351–356, 2007.
- [63] Дж. Ваттанаторн, Т. Тонг-Ун, С. Мучимапура, П. Ваннанон, Б. Шрипанидкулчай и В. Пахонпай, «Антистрессовые эффекты *Caempferia parviflora* у иммобилизованных крыс». *Американский журнал фармакологии и токсикологии*, том. 8, нет. 1, стр. 31–38, 2013.
- [64] В. Куиририн, С. Сричайратанакоол, П. Лерттракарннон и др., «Антиоксидантная активность, содержание полифенолов и антигликационное действие некоторых тайских лекарственных растений, традиционно используемых у пациентов с диабетом», *Медицинская химия*, т. 1, с. 5, нет. 2, стр. 139–147, 2009 г.
- [65] Х. Кобаяши, Р. Судзуки, К. Сато и др., «Влияние экстракта *Caempferia parviflora* на остеоартрит коленного сустава», *Журнал натуральных лекарств*, том. 72, нет. 1, стр. 136–144, 2018.
- [66] К. Sookkongwaree, M. Geitmann, S. Roengsumran, A. Petsom и UH Danielson, «Ингибирование вирусных протеаз экстрактами *Zingiberaceae* и фавонами, выделенными из *Caempferia parviflora*», *Die Pharmazie*, vol. 61, нет. 8, стр. 717–721, 2006.
- [67] В. Sornpet, Т. Potha, Y. Tragooolpa и К. Pringproa, «Противовирусная активность пяти сырых экстрактов азиатских лекарственных растений против высокопатогенного вируса птичьего гриппа H5N1», *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, vol. 10, нет. 9, стр. 871–876, 2017.
- [68] К. Йенджай, К. Прасанпхен, С. Даоди, В. Вонгпанич и П. Киттакуп, «Биоактивные фавоноиды из *Caempferia parviflora*». *Фитотерапия*, вып. 75, нет. 1, стр. 89–92, 2004.
- [69] С. Тунтиясавасдикул, Э. Лимпонгса, Н. Джайпаки и Б. Шрипанидкулчай, «Монолитный пластырь метоксифавонов из *Caempferia parviflora*, содержащий лекарственное средство в адгезиве: оценка in vitro и in vivo», *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 478, нет. 2, стр. 486–495, 2015.
- [70] К. Sutthanut, X. Lu, M. Jay и В. Sripanidkulchai, «Твердые липидные наночастицы для местного применения экстрактов *Caempferia parviflora*», *Journal of Biomedical Nanotechnology*, vol. 5, нет. 2, стр. 224–232, 2009 г.
- [71] К. Накао, К. Мурата, Т. Дегучи и др., «Ингибирующая активность ксантиноксидазы и кристаллическая структура метоксифавонов из корневища *Caempferia parviflora*», *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 34, нет. 7, стр. 1143–1146, 2011.
- [72] Т. Шимада, Т. Хоригава, Ю. Икея и др., «Профилактическое действие этилацетатного экстракта *Caempferia parviflora* и его основных компонентов полиметоксифавоноидов на метаболические заболевания». *Фитотерапия*, вып. 82, нет. 8, стр. 1272–1278, 2011.
- [73] Дж. Ваттанаторн, С. Мухимапура, Т. Тонг-Ун и др., «Положительный модулирующий эффект 8-недельного потребления *Caempferia parviflora* на связанную со здоровьем физическую форму и окислительный статус у здоровых пожилых добровольцев». На основе дополнительной и альтернативной медицины, том. 2012 г., ID статьи 732816, 7 страниц, 2012 г.
- [74] Дж. Джейкоб, С. Гопи и К. Дивья, «Рандомизированное параллельное исследование однократной дозы повышения уровня оксида азота в сыворотке и слюне с использованием натуральных спортивных добавок у здоровых взрослых», *Журнал диетических добавок*, том . 15, нет. 2018. Т. 2. С. 161–172.
- [75] К. Тода, «Улучшение физической формы с помощью экстракта черного имбиря, богатого полиметоксифавонами: двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование», *Integrative Molecular Medicine*, vol. 3, нет. 2, стр. 628–634, 2016.

- [76] К. Васунтарават, С. Пенгнет, Н. Валайкавинан и др., «Никакое влияние острого приема тайского женьшеня (*Каempferia parvifora*) на результаты упражнений на спринт и выносливость у людей», Журнал спортивных наук, том. 28, нет. 11, стр. 1243–1250, 2010.
- [77] К. Промтеп, В. Юнгниничпонг, Б. Шрипанидкулчай и У. Чатчаван, «Влияние экстракта *Каempferia parvifora* на физическую подготовку футболистов: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование», *Medical Science Monitor Basic Research*, vol. . 21, стр. 100–108, 2015.
- [78] Г. Чатурапанич, С. Чайякул, В. Вераватнапакул, Т. Йимла май и К. Фолпрамул, «Повышение активности афродизиака у самцов крыс с помощью этанольного экстракта *Каempferia parvifora* и физических упражнений», *Andrologia*, vol. 2012. Т. 44, приложение 1. С. 323–328.
- [79] П. Ваннанон, Дж. Ваттанаторн, Т. Тонг-Ун и др., «Оценка эффективности *Каempferia Parvifora* для лечения эректильной дисфункции», Интернет-журнал биологических наук, том. 12, нет. 4, стр. 149–155, 2012.



**Hindawi**

Submit your manuscripts at  
[www.hindawi.com](http://www.hindawi.com)

