

АЛЬПИНИЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ (ALPINIA OFFICINARUM)

ПУБЛИКАЦИЯ 3: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ, ПРИМЕНЕНИЕ В ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ И СОВРЕМЕННОЙ МИРОВОЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т.Л. Киселева

Профессиональная ассоциация натуротерапевтов (г. Москва)

Lesser galangal (*Alpinia officinarum*). Article 3: Biological activity, use in Traditional medicine and current medical and pharmaceutical practice

T.L. Kiseleva

Professional Association of Naturotherapists (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Проведенное информационно-аналитическое исследование позволило установить доказанную эффективность и безопасность экстрактов корневищ *Alpinia officinarum*. Выявлены работы, описывающие механизмы действия БАВ а. лекарственной, а также процессы, обуславливающие противоопухолевый и некоторые другие установленные биологические эффекты. Показано, что наряду с высокой эффективностью некоторые изученные БАВ проявляют селективность, что позволяет считать их перспективными источниками для создания натуральных ЛС, БАД к пище и СПП. Токсические эффекты не выявлены.

Основными группами БАВ, ответственными за широкий спектр фармакотерапевтического действия корневищ малого галангала, можно считать фенолы (флавоноиды, диарилгептаноиды (ДАГ), фенилпропаноиды), терпены, фитостерины и аддукты ДАГ-терпеновой природы. Фенольная фракция, полученная с помощью различных растворителей, как и отдельные БАВ, включая аддукты ДАГ и терпенов, проявляют выраженное антипролиферативное, антиоксидантное, противовоспалительное, противовирусное, нейропротективное, антиостеопоротическое, противоязвенное, антигиперлипидемическое действие. Терпены (в том числе дитерпены), в основном, ответственны за противомикробное, противовоспалительное, антипролиферативное, противовирусное действие.

Полученные результаты свидетельствуют о высокомнутрицевтическом потенциале и хороших перспективах применения альпинии лекарственной в мировой медико-фармацевтической практике в качестве источника ЛС, БАД к пище и СПП.

Ключевые слова: традиционная медицина, альпиния лекарственная, *Alpinia officinarum*, флавоноиды, диарилгептаноиды, фенилпропаноиды, терпены, аддукты ДАГ-терпеновой природы, противовирусное действие, противовоспалительное действие, противомикробное действие, антиоксидантное действие, противовоспалительное действие, нейропротективное действие.

RESUME

This review presents analysis of biological activity, traditional medicine and current scientific data on use of Lesser galangal (*Alpinia officinarum*) in medical and pharmaceutical practices. It was shown that based on its successful use in Traditional medicine for centuries, this herb generates significant interest from research laboratories across the globe. We found papers describing the mechanisms of action of biologically active substances (BAS), as well as the processes that cause antitumor and some other identified biological effects of Lesser galangal. It is shown that along with high efficiency, some of the studied BAS exhibit selectivity, which allows us to consider them promising sources for the creation of natural medicines, dietary supplements and specialized food products (SFP). No toxic effects were detected.

The main groups of BAS responsible for a wide range of pharmacotherapeutic effects of Lesser galangal rhizomes are phenols (flavonoids, diarylheptanoids (DAG), phenylpropanoids), terpenes, phytosterols, and DAG-terpene adducts. The phenolic fraction obtained with the help of various solvents, as well as individual BAS, including adducts of DAG and terpenes, exhibit significant antiproliferative, antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, neuroprotective, anti-osteoporotic, anti-ulcer, antihyperlipidemic effects. Terpenes (including diterpenes) are mainly responsible for antimicrobial, anti-inflammatory, antiproliferative, and antiviral effects.

In this way obtained results indicate a high nutritional potential and good prospects for the use of *Alpinia officinalis* in the modern medical and pharmaceutical practice as a source of medicines, dietary supplements and SFP.

Keywords: traditional medicine, Lesser galangal, *Alpinia officinarum*, flavonoids, diarylheptanoids, phenylpropanoids, terpenoids, diarylheptanoid-terpene adducts, antiviral effect, antitumor effect, antimicrobial effect, antioxidant effect, anti-inflammatory effect, neuroprotective effect.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства (ЛС), БАД к пище (БАД) и специализированные пищевые продукты (СПП) на основе растительного сырья эффективны, безопасны и востребованы в отечественной медицинской практике. Некоторые уникальные виды растений и лекарственного растительного сырья используются на протяжении тысячелетий – с античных времен и до настоящего времени. Такая «живучесть» исторически обусловлена не только широким распространением видов в природе, достаточным количеством ресурсов и безопасностью, но, в первую очередь, уникальными видами фармакотерапевтического действия этих растений.

Этноботанический и этнофармакологический интерес к таким видам растений со стороны современных представителей научного сообщества базируется, в том числе, на экономических аспектах, поскольку создание современных эффективных и безопасных растительных препаратов, БАД и СПП зачастую позволяет фирмам-разработчикам внедрять уникальные по эффективности, но весьма экономичные средства и методы для профилактики и лечения даже редких и/или социально значимых заболеваний.

К числу растений, традиционно используемых в течение тысячелетий с пищевой и лечебной целями, с уверенностью можно отнести различные виды рода *Alpinia*.

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенные как для экстрактов, так и в отношении индивидуальных соединений *Alpinia officinarum*, свидетельствуют о широком спектре их фармакотерапевтического действия, включая противовоспалительное, антибактериальное, противогрибковое, антипролиферативное, диуретическое, антигиперлипидемическое, антиоксидантное, противорвотное, противодействующее ожирению, антиостеопорозное, противоопухолевое, ингибирующее ферменты и продукцию NO [43, 55, 87, 193, 243]. Особенно многообещающе выглядят установленные уникальные противовирусные свойства а. лекарственной в связи с появлением вирулентных респираторных заболеваний не только в Азии и на Ближнем Востоке [173, 178, 193].

Настоящая работа продолжает серию публикаций, посвященных а. лекарственной (*Alpinia officinarum*). Публикация 1 была посвящена характеристике объекта исследования в части ее ботанических особенностей, синонимии и традиций пищевого применения [19]; в публикации 2 освещены

вопросы фитохимии корневищ а. лекарственной, в том числе ее современных сортов [20].

Целью настоящего информационно-аналитического исследования является объективизация сведений о спектре биологической активности (в сравнении с опытом традиционного применения) и перспективах использования а. лекарственной в качестве источника современных отечественных препаратов и/или фитонутриентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили нормативные документы, рекомендованные к использованию в установленном порядке, и библиографические источники высокой степени достоверности, в том числе монографии, научная периодика, справочные издания, диссертационные работы, авторефераты диссертаций, а также электронные научные и официальные базы данных. Во внимание также принимались Интернет-ресурсы, имеющие ссылки на библиографические источники высокой степени достоверности. Поиск по ключевым словам, включая *A. officinarum* и синонимы, проводили с использованием электронных баз данных, включая ISI, Science direct, Scopus, PubMed, Google Scholar и базу данных защищенных диссертаций.

Термины традиционной медицины приводятся либо в кавычках, либо курсивом, либо с прописной буквы, в соответствии с общепринятым в различных традиционных медицинских системах изложением. Синонимика исследуемого вида альпинии представлена в соответствии с [19].

При выполнении работы использованы следующие методы исследования: информационно-аналитический, исторический, контент-анализ, систематизация.

1. Использование *Alpinia officinarum* в традиционной медицине

В средние века корневища малого галангала изначально были известны в качестве лекарства (а не пряности), которое арабские врачи и «врачеватели» довольно широко распространили по южной Европе [3, 17, 38, 150]. В то время корневища галанга применяли в качестве лечебного средства, укрепляющего желудок, снимающего колики и возбуждающего аппетит [13]. Помимо корневищ известностью и популярностью пользовалось также галанговое масло [17].

Самый известный и влиятельный философ-учёный средневекового исламского мира Ави-

ценна [92] описал малый галангал как желудочное и стимулирующее средство, полезное для флегматиков и при *влажности* желудка. По его мнению, корневище способствует пищеварению за счет тепла и выделений, которые оно вызывает в желудке, и благодаря этому снимает колики, а также придает аромат дыханию. Кроме того, согревает *Почки*, что приводит сперму в волнение, а если кусочек корневища держать во рту, то малый галангал вызывает эрекцию [207].

О.Д. Барнаулов [3, 4] приводит следующую цитату из «Одо из Мена» (XI в.):

«Примешь калган и тотчас рассосет он флегмону в желудке.

Если недужный – флегматик, то силы его укрепляет.

Принятый он изгоняет внутри заключенные ветры,

Пищеварение тем улучшает и колики лечит.

Если его пожевать, изо рта будет запах приятный.

Принятый он умножает желанье и действие почек» [3, 4, 26].

Немецкая монахиня и целительница Хильдегарда Бингенская (1098–1179) считала, что калган (корневище а. лекарственной) – лучшее средство при стенокардии: «Тот, кто обнаружил боль в области сердца или страдает от сердечной недостаточности, должен немедленно употребить нужное количество калгана, и тогда выздоровеет» [195]. По данным Дж. Дюка (2003), со ссылкой на М. Grieve (1931), корневища малого галангала являлись и любимым лечебным средством в Эстонии и Литве [83].

Николас Калпепер (1616–1654) относительно калгана «большого и малого» писал: «Оба остры и сухи в крайней степени, причем «малый» калган считается более острым; он чрезвычайно укрепляет желудок и купирует боли, вызванные пребыванием на холоде или на ветру; его аромат очищает мозг, укрепляет слабые сердца, убирает из чрева ветры, согревает чресла и провоцирует любовное томление. За один раз принимай половину драхмы (от 4 до 7 г)» [27, 72]. В данном случае Калпепер следует Дж. Джерарду (ок. 1545–1612), который писал, что оба типа калгана являются афродизиаками, «способствуют коитусу, разогревая излишне хладные члены» [27].

Маино де Манеири Майнери в трактате «Правила здоровья» (средневековом справочнике о стилях жизни) привел рецепт «яйца всмятку, тщательно растертого с корицей, перцем, солью, калганом», который «воистину

усиливает все члены, в особенности семяизвергающий», поскольку яйцо ассоциировалось с плодovitостью, а острые специи – с желанием [27]. Константин Африканский (между 1010 и 1020–1087) советовал использовать калган в «восстановительных процедурах», принимая его после обеда и ужина. Тунисский медик Ибн аль-Джаззар (ок. 895–ок. 979), у которого, по мнению O’Connell (2015) [27], Константин позаимствовал многие свои рецепты, писал, что калган может вызывать «мгновенную эрекцию» [227]. Это вполне согласуется с тем, что арабы с древних времен кормили малым галангалом своих лошадей, чтобы «сделать их более страстными и пламенными» [83].

В средневековой армянской медицине малый галангал считался «корнем, похожим на имбирь» [2]. «Природа его горяча и суха в третьей степени... Делает приятным вкус во рту, улучшает цвет лица. Устраняет запах лука, вина, чеснока изо рта. Укрепляет желудок, способствует перевариванию пищи. Помогает при колике, болях в желудке, болезнях почек» [2–4].

В восточной медицине корневища применяли и применяют как противохолерическое и для облегчения болей в животе [55], при хроническом энтерите (воспалении тонкой кишки), расстройстве пищеварения, болях в области желудка. Считается, что галанг способствует газоотделению, предотвращает рецидивы при хронических заболеваниях внутренних органов, стимулирует слюноотделение, повышает функциональную активность желудка. Корневище также используется при истощении, отсутствии аппетита, головных болях, сопровождающихся обмороками, ипохондрии и морской болезни [47].

О.Д. Барнаулов (2015) иронично называет это растение египетским женьшенем: «В Египте торговцы пряностями, в подавляющем большинстве не знающие чем торгуют, заявляли, что сморщенные корешки галанта со жгучим вкусом – это женьшень», поскольку положительное влияние на потенцию выдвигалось в качестве его основного действия [3].

Описывая собственный опыт в части использования галангала и иллюстрируя малую известность этого корневища в профессиональном медицинском сообществе, О.Д. Барнаулов пишет, что один врач привез ему корневище из Марокко и убеждал остальных, что это якобы родиола розовая. И его с трудом удалось убедить в том, что это не так, разломив оба корневища одновременно – не совпадали ни вкус, ни цвет. При этом автор знаменитых «Лекарственных свойств

пряностей» [3] отмечает, что в своей клинической (фитотерапевтической) практике он использует галангу редко и весьма ограниченно в связи с дефицитом сырья.

Современные бразильские исследователи отмечают широкий спектр традиционного применения Альпинии лекарственной в народной медицине. Эти корневища используются для лечения катара, ревматизма, неприятного запаха изо рта, бронхиальных язв, кашля, инфекций горла и проблем пищеварительной системы [230].

В народной медицине Таиланда корневища а. лекарственной применяют для лечения рака [142], как ветрогонное, противогрибковое и противозудное средство [108, 158]. В Малайзии калган также традиционно применяется для лечения рака [142]. В аюрведической и традиционной китайской медицине (ТКМ) используется с древних времен по достаточно широким показаниям [55, 150]. В Индии калган малый используют также в качестве дезодоранта и средства, освежающего дыхание [27]. В целом, *A. officinarum* веками использовалась в качестве противорвотного, желудочно-го и анальгетического средства по всей Азии [100, 133].

Также по всей Азии, в Турции, Марокко и Иране а. лекарственную применяют в виде отвара, настоя, сока в форме отдельного извлечения или в сочетании с другими лекарственными растениями (ЛР), пищей или напитками для лечения общих проблем со здоровьем, включая простуду, воспаление, расстройства пищеварения, боли в желудке и др. Растение используется также для лечения малярии [43].

Аюрведа. Альпиния лекарственная имеет индийское название *Rasna* [15]. По энергетике имеет: *вкус Острый; вирья* (тепловое воздействие) согревающая; *виapak* (эффект после переваривания) *Острый*. Воздействие на Доши: *Капха+*, *Вата-*, *Питта-* [15, 22]. *Острый* вкус наиболее полезен для людей конституции Капха [22, 36]. В соответствии с аюрведическими представлениями, благотворное действие *Острого* вкуса проявляется в улучшении пищеварения и очищении организма. Избыток *Острого* ведет к повышению кислотности, потере веса, сухости тканей, раздражительности. Недостаток его проявляется в слабости пищеварения, застойных явлениях, вялости, образовании и скоплении *амы* и *слизи* [36].

Тропность галангала малого: пищеварительный тракт [15]. *Действие*: стимулирующее, потогонное, противоревматическое, улучшающее аппетит, способствующее

пищеварению [15, 22]. *Показания*: болезни желудка (язва, гастрит, колики) [15]. *Лекарственные формы*: настой, отвар [15].

ТКМ. Исторически в Китае корневища а. лекарственной используют как желудочное средство [108], в частности для облегчения боли в желудке, а также для лечения простудных заболеваний, улучшения кровообращения и уменьшения отеков [55, 191].

С древних времен в Китае малый галангал использовали в народе для лечения ревматизма, бронхиального катара, язв, диабета, для коагуляции крови и лечения инфекций горла [257, 259]. В настоящее время корневища являются одним из наиболее часто используемых препаратов в ТКМ для лечения грибкового вагинита, а галангин используется в качестве пищевой добавки [207].

Вкус – Острый. Свойства (характер) – *теплые. Соотнесенность с каналами: Селезенки, Желудка* [7, 8].

Функции и действие. Рассеивание *Холода* для прекращения боли, прогревание Чжун-цзяо (*Селезенки и Желудка*) для прекращения рвоты [7, 8]. По другим данным, корневище галангала малого изгоняет *Холод* из *Желудка*, улучшает пищеварение, утоляет боль, устраняет метеоризм, оказывает болеутоляющее, противохордачное, слюногонное, тонизирующее желудок, повышающее аппетит действие [39].

Имеются сведения об использовании *A. officinarum* в числе растений, применяющихся в ТКМ для лечения гельминтозов, в качестве средства, стимулирующего перистальтику желудка и кишечника [34].

Показания. Холодная боль в животе из-за *Холода* в *Желудке*. Рвота из-за *Холода* в *Желудке* [7, 8]. По данным А.И. Шретера, назначают при болях «под ложечкой» (в области эпигастра) с ощущением холода, тошноте, рвоте и кислом отрыгивании, которые вызваны *Холодом* в *Желудке* [39].

Способ применения в ТКМ и дозы. В отварах по 3–10 г, в виде порошка – по 3 г [7, 8], по другим данным – 3–6 г сырья в сутки [39].

Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона (1892) сообщает, что в отечественной медицине галанга относится к горячительным средствам и употребительна при расстройствах пищеварения как составная часть многих лекарств [12].

Семена а. лекарственной рекомендуются в восточной медицине при малярии, холере, расстройстве желудка, изжоге, зубной боли [47], хотя в данном случае вполне возможно наличие путаницы, поскольку у а. лекарственной

(малого калгана [19]) используют корневища, в то время как у а. галанга (большого калгана) – семена [19]. «Большой калган» (яванский калган, по-индонезийски – лаос) в Индонезии издавна растет на о. Ява», имеет крупный бугорчатый корень, похожий на корень имбиря, покрыт красновато-коричневой или кремовой кожицей» [27].

По описанию португальского врача и натуралиста Гарсия де Орта (1501–1568), в Индонезии местные жители «те, кто пришел с Явы (о. Ява Индонезия), а также повитухи и местные целители, семена яванского калгана не сеют, а кладут в салаты и пьют настой как лекарство» [27].

Пищевое и лечебное применение семян альпинии подобно таковому всех представителей семейства Имбирных. Показаны при несварении, болях в области желудка, тошноте, рвоте, поносе вследствие пустоты Ян. Их также назначают при сперматорее, энурезе у детей, слюнотечении [3]. Для а. остролистной известно, что семена имеют вкус острый (пряно-острый), характер теплый [3, 35].

2. Применение в гомеопатии

Корневище а. лекарственной используется в гомеопатии [1, 5, 6, 12, 16, 18, 21, 24, 39, 97, 117]. Растение включено в Приложение 2 к приказу МЗ РФ от 29.11.95 г. № 335 (в качестве одной из позиций в номенклатуре отечественных гомеопатических ЛС) [5, 6, 18, 21, 24], в Государственный реестр ЛС (2002) [14, 18], в Немецкую гомеопатическую фармакопею [21, 97, 117] и каталог Heel [21, 116].

В соответствии с Немецкой гомеопатической фармакопеей GHP (2000) [97], сырьем являются высушенные корневища *A. officinarum* (Galanga), содержащие не менее 4 мл эфирного масла в 1 кг сырья. В соответствии с требованиями GHP (2000), в сырье не должно присутствовать примеси корневищ *Kaempferia galanga* L., которые отличаются размером (до 4 см толщиной) и светлоокрашенным центральным цилиндром [97].

Матричную настойку готовят из высушенных [1], по другим данным – из свежих измельченных корневищ по методу 4а с использованием 86 %-ного (по массе) этанола [97]. Готовая матричная настойка имеет цвет от желтовато-коричневого до красновато-коричневого, запах ароматный, вкус горячий, обжигающий, ароматический [97].

Употребляемые разведения: 3X, 3 и более высокие. **Главные показания:** диарея, гастроэнтероколиты [1].

3. Современные представления о биологическом действии *Alpinia officinarum*

Отечественные исследователи практически не проявляют интереса ни к экспериментальным, ни к клиническим исследованиям а. лекарственной, что объясняется, по-видимому, редким и преимущественно пищевым использованием этих корневищ в России. Нами обнаружены отечественные библиографические источники, содержащие информацию о биологическом действии при пищевом применении этого растения в качестве пряности [1, 3, 19, 28–32] и об использовании в традиционной и народной медицине разных стран [1, 3, 4, 7, 25, 39]. Результатов отечественных экспериментальных и клинических исследований в доступной литературе нами не выявлено. Публикации носят лишь исторический и информационно-аналитический характер в части пищевого применения и традиционного медицинского использования.

По данным О.Д. Барнаулова, «корневище альпинии оказывает потогонное, мочегонное, ветрогонное действие; изгоняет гельминтов, возбуждает аппетит, повышает секрецию желудка, отделение желчи, а потому показано при гипосекреторных гастритах, холецистите, застое желчи (холестазе), желчнокаменной болезни, гепатитах, «звериных укусах» [3, 4]. Как и другие представители семейства Имбирных, малый галангал проявляет анаболический, антитоксический, тонизирующий, иммуномодулирующий эффект [3].

Особое внимание О.Д. Барнаулов обращает на свойство корневища альпинии повышать потенцию, эрекцию, то есть оказывать положительное гонадотропное действие, «что должно привлечь внимание сексопатологов». По его данным, галанг «положительно влияет на стрессоустойчивость и репродуктивные функции пациентов» [3]. Корневища действуют также ветрогонно, стимулируют дыхание [1].

За рубежом заметный интерес к исследованию а. лекарственной объясняется этноботаническими и этнофармакологическими данными, подтверждающими применение в традиционной медицине разных стран и широкий спектр ее биологического действия, обусловленный богатым комплексом БАВ [20, 55].

Обобщенные представления начала XXI века о биологическом действии а. лекарствен-

ной были представлены Duke J.A. (табл. 1) в Справочнике лекарственных растений (Handbook of Medicinal Herbs) [81] и в Справочнике медицинских специй (CRC handbook of medicinal spices) [83], а также в официальном Врачебном справочнике по растительным лекарственным средствам (PDR for Herbal Medicines) [147]. В указанных изданиях обращает на себя внимание значительное количество ссылок на лечебные свойства, требующие подтверждения с позиции доказательной медицины.

Более современные исследования свидетельствуют, что корневище а. лекарственной (различные извлечения, а также выделенные группы БАВ и индивидуальные соединения) проявляет широкий спектр фармакотерапевтического действия, включая противовоспалительное, антибактериальное, антиоксидантное, антиостеопорозное, противодействующее ожирению, противоопу-

холевое, ингибирующее ферменты, а также уникальные противовирусные свойства [43, 55, 62, 87, 193, 243] (разд. 3.14 и 4).

3.1. Биологическая активность экстрактов и различных извлечений из корневищ а. лекарственной

В 2017 г. группа исследователей из Брунея (Университет Бруней-Даруссалам) выполнила обзор экспериментальных исследований по изучению экстрактов и фракций различной полярности из разных частей растения (листья, корни, корневища, надземные части). Экстракцию вели различными растворителями (метанол, этанол, этилацетат, гексан, дихлорметан, вода, хлороформ, петролейный эфир) с использованием адекватных методов: мацерации, перколяции, ультразвуковой экстракции и в аппарате Сокслета и др. Для фракционирования растительных извлечений ис-

Таблица 1

Биологическая активность и виды действия (в алфавитном порядке) по [81]

№	Вид действия	Доказательная база	№	Вид действия	Доказательная база
1	Антибактериальное	1; КОМ; PH2	10	Противовоспалительное	2; КОМ; PH2
2	Антидиуретическое – способствует сохранению жидкости в организме, участвуя в регуляции количества воды, в т.ч. за счет увеличения реабсорбции (повышая концентрацию мочи и уменьшая её объем)	f; DEP	11	Противоопухолевое	1; PNC
3	Антипериодическое – предотвращающее регулярные рецидивы	f; EFS	12	Противоязвенное	1; PNC
4	Антипростагландиновое	2; КОМ	13	Стимулирующее	1; EFS; MAD; MPI; PNC
5	Антиспастическое (антиспазмолитическое)	2; КОМ; PH2	14	Стимулирующее слюноотделение	f; EFS
6	Аперитивное	f; PH2	15	Тонизирующее	f; DEP; EFS
7	Афродизиагическое – действует как афродизиак	f; DEP	16	Успокоительное	f; DEP
8	Ветрогонное	f; EFS; PNC	17	Эмменагическое – провоцирующее менструальное кровотечение	f; MAD
9	Желудочное	f; EFS; MAD; MPI			

Примечание к табл. 1 и 4:

DAA – данные издания [82], DEP – данные издания [232], EFS – данные издания [216], GMH – данные издания [102], HNB – данные издания [152], JLH – данные издания [115], КОМ – данные издания [58], MAD – данные издания [165], MPI – данные 2-х изданий [126, 127], PHR – растения, эффективность которых подтверждена Комиссией E (КОМ) и включенные в 1-е издание справочника PDR for Herbal Medicines [93], PH2 – растения, эффективность которых подтверждена Комиссией E (КОМ) и включенные во 2-е издание справочника PDR for Herbal Medicines [104], PNC – данные издания [239].

1 – Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность: либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо *in vitro*; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют [81].

2 – Оценка эффективности: водный экстракт, отвар или чай из растения, возможно также – этанольное извлечение – показали активность, которая была также подкреплена доказанной эффективностью в клинических испытаниях. В большинстве случаев эффективность доказана и одобрена комиссиями Commission E (КОМ) and Tramil Commission (TRA) [81].

f – Оценка эффективности: имеются данные об активности, полученные из народной или традиционной медицины; но адекватные научные исследования пока не проведены [81].

пользовали метод фазового разделения «растворитель-растворитель». Экстракты, фракции и отдельные выделенные соединения были изучены на предмет их биологической активности [55].

Фракционирование и выделение БАВ в сочетании с биоанализом на сегодняшний день является наиболее широко используемым подходом для доказательных фармакологических исследований *in vitro* и *in vivo*, при котором каждый экстрагент и выделенная с его помощью фракция исследуются на предмет их потенциальной биологической активности. Изучение каждой из выделенных фракций может привести к выявлению новых перспективных соединений для создания ЛС.

По данным [55], метанол считается наиболее предпочтительным экстрагентом для получения первичного неочищенного извлечения, которое дополнительно можно фракционировать

с использованием других растворителей. Выявлено также, что 100 %-ный метанол является наименее токсичным экстракционным растворителем среди других экстрагентов (гексан, хлороформ, дихлорметан, ацетон и водный раствор) при тестировании *in vitro* на клеточных культурах [186]. Минимальная его токсичность при воздействии на клеточные культуры *in vitro* сочетается с доказанным отсутствием влиянием самого растворителя на противоопухолевую активность экстрактов [55].

Установленные виды действия экстрактов и фракций, полученных с помощью органических растворителей и методом реэкстракции, представлены в табл. 2 (конкретные соединения обсуждаются ниже в разделах 3.2–3.14).

Многочисленные исследования были также проведены на водных экстрактах, чтобы имитировать традиционную практику употребления чая из корневищ *A. officinarum*. Однако

Таблица 2

Виды действия различных извлечений из листьев (Л), травы (Тр), корней (К) и корневищ (Кщ) а. лекарственной (по [55])

Часть растения	Метод экстракции	Виды активности	Источник
2.1. Метанольные экстракты, содержащие флавоноиды и диарилгептаноиды			
Кщ	Мацерация	Противовоспалительная, <i>in vitro</i> – антиоксидантная	118
Кщ	72-часовое замачивание сырья в 99,8 % метаноле	Противораковая	98
Л и Кщ	2-часовое ультразвуковое воздействие при экстракции 100 % метанолом	Высокая антипролиферативная активность экстракта листьев, сравнимая с экстрактом корневищ	186
Кщ	Ультразвуковая экстракция	Антиоксидантная	66
К	Экстракция 70 %-ным метанолом при 80 °С в течение 3 ч	Антиоксидантная	143
2.2. Этилацетатные извлечения из различных экстрактов корневищ			
Кщ	Экстракция этилацетатом из метанольного экстракта	Противовоспалительная, антиоксидантная	118
	Экстракция этилацетатом из ацетонового экстракта	Ингибирующая продукцию оксида азота Противораковая, энзим-ингибирующая	170
	Экстракция этилацетатом из высушенного этанольного экстракта	Противораковая на различные виды рака, цитотоксическая на различные клеточные линии	154, 155
2.3. Хлороформные извлечения из различных экстрактов корневищ			
Л и Кщ	Ультразвуковая экстракция в течение 2 ч	Высокая антипролиферативная активность	186
Кщ	Выделение хлороформом из метанольного экстракта	Высокая антиоксидантная активность	162, 163
Кщ	Выделение хлороформом из этилацетатного экстракта	Противораковая активность	234
2.4. Этанольные экстракты различных частей а. лекарственной			
Наземн. часть	Горячая и холодная мацерация 50 %-ным этанолом	Антибактериальная, антиоксидантная. Отсутствие антифунгиальной	215, 256
-	Мацерация 95 %-ным этанолом при 70 °С в течение 6 ч	Невысокая антибактериальная	197
Кщ	Замачивание в 40 %-ном этаноле в течение 2 ч	Антибактериальная, энзим-ингибирующая	122
Кщ	Экстракция в аппарате Сокслета	Противораковая	220
2.5. Гексановые экстракты различных частей а. лекарственной			
Л и Кщ	Ультразвуковая экстракция	Высокая антипролиферативная активность корневищ	186
Кщ	Экстракция в аппарате Сокслета	Ингибирование продукции оксида азота	196
2.6. Дихлорметановые экстракты различных частей а. лекарственной			
Кщ	Экстракция в аппарате Сокслета	Высокая противораковая активность	129, 142
Л и Кщ	Ультразвуковая экстракция	Высокая антипролиферативная активность как листьев, так и корневищ	186

в отличие от метанольных, водные экстракты проявляли минимальную биологическую активность, не демонстрируя противоопухолевого, антипролиферативного и противовоспалительного действия [55]. Различия в спектре действия и степени выраженности эффектов объясняются тем, что комплекс БАВ водных экстрактов может отличаться от БАВ экстрактов, полученных с использованием других растворителей, или такие экстракты могут содержать аналогичные соединения, однако в разных концентрациях [55].

Результаты изучения водных извлечений а. лекарственной согласуются с проведенными ранее исследованиями для других видов растений: экстракты, полученные с использованием органических растворителей, показывают более стабильные научные результаты по сравнению с водными извлечениями из тех же видов сырья [189]. Кроме того, некоторые водорастворимые соединения, такие как флавоноиды и некоторые другие фенольные соединения, проявляют селективность или демонстрируют отсутствие значительной биологической активности [182, 246].

Тем не менее при некоторых методах водно-спиртовой экстракции [76] была показана выраженная антиоксидантная и противовоспалительная активность [197]. В частности, растительные материалы, экстракция которых проводилась встряхиванием или кипячением с обратным холодильником в водно-спиртовых смесях, давали лучшие показатели с более высоким содержанием полифенольных соединений и более выраженной антиоксидантной активностью, по сравнению с использованием 100 %-ного водного или 100 %-ного спиртового экстрагента [99, 122, 143, 146, 215, 221].

Водные извлечения из метанольных экстрактов корневищ показали значимую антиоксидантную активность на фоне весьма скромного антипролиферативного действия, в сравнении с другими экстрактами, полученными с помощью метанола, гексана, хлороформа, дихлорметана и ацетона [186].

Традиционный чай из корневищ также не проявлял какой-либо значительной антипролиферативной активности против клеточной линии АМоL ТНР-1 в течение 24 часов. Аналогичные результаты были получены для водных извлечений и на клеточных линиях COR L23 немелкоклеточного рака легкого человека и линии клеток MCF7 аденокарциномы молочной железы человека при тестировании даже в самой высокой концентрации 25 мкг/мл и через 48 ч воздействия [142].

Водная фракция ацетонового экстракта не проявила противовоспалительного действия (не было зафиксировано ингибирования продукции NO на ЛПС-индуцированной клеточной линии макрофагов RAW 264.7) [169], а также не ингибировала меланогенез и пролиферацию в клеточной линии меланомы 4A5 B16 [170].

В разделах 3.2–3.14 описаны конкретные экспериментально доказанные эффекты для различных извлечений и БАВ из корневищ а. лекарственной.

3.2. Противоопухолевая активность

Различные БАВ в экстрактах корневищ *A. officinarum*, полученных с помощью 95 % этанола и других органических растворителей, в эксперименте проявляли антипролиферативную активность, которая, обуславливает противоопухолевое действие на многочисленные линии раковых клеток [49, 142, 223, 255].

Целенаправленные эксперименты были выполнены на стандартизованных субстанциях из корневищ а. лекарственной группой исследователей из Саудовской Аравии и Египта с целью подтверждения и объективизации противоопухолевой активности [44]. Для получения субстанции корневища высушивали, измельчали в порошок, экстрагировали 95 % этанолом методом перколяции до истощения в течение 2 дней по методике [52]. Затем фильтровали через хлопковый фильтр и выпаривали с помощью роторного испарителя при 25 °С до заданного объема по методике [53]. Химический состав и показатели качества полученной исследователями субстанции подробно описаны нами ранее [20].

Для проведения исследований на животных полученный спиртовой сухой экстракт корневищ растворяли в свежей дистиллированной воде с использованием эмульгатора Tween 80 [85]. Эксперимент выполнялся на мышках швейцарского альбиноса обоего пола (35–38 г), приобретенных в виварии Университета Алазахар (Каир, Египет) [44]. Животных содержали в полипропиленовых клетках в стандартных условиях окружающей среды [187].

Экспериментальные исследования проводили *in-vitro* на 5 клеточных линиях (табл. 3): Hela (рак шейки матки), SACO (колоректальный рак), Pс3 (рак простаты), НСТ-116 (рак толстой кишки) и А-549 (рак легкого), как опубликовано [228] в Региональном центре микробиологии и биотехнологии Университета Аль-Азхар (Каир, Египет) [44].

Таблица 3

**Результаты изучения
противоопухолевой активности этанолового
экстракта корневищ а. лекарственной (IC₅₀)
на 5 клеточных линиях [44]**

Клеточная линия	IC ₅₀ (мкг/мл)	
	Экстракт	Винбластин сульфат
A-549 (карцинома легкого)	6,72 ± 0,50	24,60 ± 0,70
CACO (кишечная карцинома)	7,6 0 ± 0,30	30,30 ± 1,40
HCT-116 (рак толстой кишки)	32,30 ± 3,10	3,50 ± 0,20
Hela (рак шейки матки)	24,50 ± 1,10	59,70 ± 2,10
PC3 (рак простаты)	50,00 ± 2,40	21,20 ± 0,90

Проведенное исследование позволило выявить дозозависимый цитотоксический эффект в сравнении с эффектом винбластинсульфата в качестве стандартного препарата (табл. 3).

Установлено, что максимальная противоопухолевая активность *A. officinarum* проявляется в отношении клеточной линии A-549 (карцинома легкого) и CACO (колоректальная карцинома). Соответственно, IC₅₀ составляли 6,7 ± 0,5 и 7,6 ± 0,3 мкг/мл, и этот эффект был даже лучше, чем у стандартного препарата винбластинсульфата (24,6 ± 0,7 и 30,3 ± 1,4 мкг/мл для A-549 и CACO, соответственно). Остальные результаты на трех клеточных линиях авторы оценили как перспективные, причем IC₅₀ экстракта а. лекарственной был лучше на клеточной линии Hela (рак шейки матки), чем для сульфата винбластин (соответственно, 24,5 ± 1,1 мкг/мл и 59,7 ± 2,1 мкг/мл). Минимальный эффект был зарегистрирован для PC3 (рак предстательной железы) с IC₅₀ для экстракта 50,0 ± 2,4 мкг/мл против IC₅₀ 21,2 ± 0,9 мкг/мл для винбластинсульфата [44].

В данном исследовании противоопухолевый эффект был отнесен к действию фенольных соединений [44, 204]. Ранее было показано, что флавоноид галангин из *A. officinarum* подавляет клеточную инвазию, подавляя эпителиально-мезенхимальный переход и индуцируя апоптоз при почечно-клеточной карциноме [63].

Этанольные экстракты, полученные из высушенных корневищ *A. officinarum* в аппарате Сокслета, показали наиболее высокую активность при МТТ-анализе (колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток) в отношении клеточной линии рака предстательной железы РС-3 по сравнению с экстрактами, полученными с помощью других растворителей (петролейный эфир, хлороформ, вода). При этом этанольный экстракт демонстрировал эффективное сни-

жение роста раковых клеток [220]. 80 %-ный водно-ацетоновый экстракт из корневищ *A. officinarum* ингибировал меланогенез в стимулированных теофилином мышинных клетках меланомы В16 4А5, а флавоноид галангин являлся репрезентативным компонентом этого вида рода альпиния, который индуцировал апоптоз клеток ВЕL-7402 через митохондриальный путь [160, 170, 253].

Кроме того, среди компонентов, выделенных из этого экстракта, 4 диарилгептаноида (ДАГ) ингибировали меланогенез со значениями IC₅₀ (половина максимальной ингибирующей концентрации) в диапазоне от 10 до 48 мкм. Из них 3 ДАГ ингибировали экспрессию мРНК тирозиназы и тирозиназерелированных белков-1 и белков-2, а также уровень белка, связанного с микрофталом транскрипционного фактора. При этом ДАГ *A. officinarum* вызывали отчетливые, но перекрывающиеся эффекты на транслатоме В- лимфобластоидных клеток [133].

По оценкам экспертов, ДАГ альпинии имеют весьма интересную структуру [20], которая отражается на биологической активности: халконовый или флавановый фрагмент, прикрепленный к диарилгептаноидному скелету, оказывают выраженное антипролиферативное действие против фибросаркомы человека HT-1080 и высоко метастатической карциномы толстой кишки мыши 26-L5 [95, 253]. Прикрепление халконовой части усиливает антипролиферативную активность ДАГ [46, 253].

Исследование антипролиферативной активности гексановых экстрактов листьев и корневищ *A. officinarum* на основе анализа MTS на клеточной линии AMoL TNP-1 показало, что экстракт листьев обладает достоверно более высокой антипролиферативной активностью в концентрации 2 мг/мл, по сравнению с корневищами. Однако, когда экстракт листьев разбавляли до концентрации 0,1 мг/мл, его антипролиферативная активность резко снижалась [186]. На этой же модели дихлорметановые экстракты как листьев, так и корневищ, содержащие в том числе производные гидроксикоричных кислот и β-ситостерол, показали весьма значительную антипролиферативную активность со 100 %-ной гибелью клеток в концентрациях 0,1 и 2 мг/мл в течение 24 ч [186].

Lee С.С. и Houghton P. (2005) изучали противоопухолевую активность этих же дихлорметановых экстрактов с помощью сульфородамина В. Исследуемые извлечения показали высочайшую цитотоксичность против человеческого немелкоклеточного рака легких

клеточной линии L23 COR в течение 48 ч с величиной IC_{50} $5,4 \pm 0,51$ мкМ [142].

Выделенные из дихлорметановых экстрактов индивидуальные соединения: 1)-ацетоксикавикола ацетат (соед. № 13.1. [20]), транс-*p*-кумароилдиацетат (№ 13.2.), 4-гидроксициннамальдегид (№ 13.3.) и β -ситостерол (№ 13.4.) (здесь и далее нумерация всех соединений приводится по публикации [20]) также были протестированы Lee С.С. и Houghton P. (2005) на цитотоксическую активность. Соединение № 13.1. продемонстрировало наивысшую активность при значениях IC_{50} $5,8 \pm 0,2$ мкМ и $8,6 \pm 0,0$ мкМ, против линий клеток COR L23 и аденокарциномы молочной железы человека MCF7, соответственно [142, 169].

При тестировании против нераковой клеточной линии MCF5 соединение № 13.1. показало более высокую селективность раковых клеток по отношению к клеточной линии COR L23 по сравнению с клеточной линией MCF7, с фактором селективности 2,83 и 1,91, соответственно, тогда как соединение № 13.4. не проявляло цитотоксической активности по отношению ко всем протестированным клеточным линиям [142, 169].

Некоторые из выделенных соединений *A. officinarum* даже показали дискриминационную толерантность по отношению к нормальным клеткам, особенно соединение № 13.1., выделенное из дихлорметанового экстракта корневищ *A. officinarum* [142], в котором было обнаружено, что 1'-ацетоксильная группа в аналоге кавикола в значительной степени способствует его цитотоксической активности [128, 179].

Basri А.М. с соавт. (2017) считают это сообщение многообещающим для поиска безопасного лечения онкологических пациентов, поскольку ЛС приближаются к идеальным, если являются селективными и нацеленными на конкретную точку приложения, а также не вызывают генетических и хромосомных аберраций, которые могут привести к токсичности и нежелательным побочным эффектам [55].

S. Ghil сообщил о способности метанолового экстракта корневищ *A. officinarum* ингибировать пролиферацию клеток клеточной линии рака молочной железы человека MCF-7 в зависимости от дозы и времени, способствуя остановке клеточного цикла, следовательно, вызывая апоптоз клеток (табл. 2) [98]. В другом исследовании была изучена антипролиферативная активность не только корневищ, но и листьев *A. officinarum*. Метанольные экстракты (100 % метанол) в концентрации

2 мг/мл показали значительно более высокую антипролиферативную активность экстракта листьев по сравнению с экстрактом корневищ против клеточной линии АМоL ТНР-1 [186].

Для уточнения БАВ, ответственных за различные механизмы противоопухолевого действия, в 2009 г. *Matsuda H.* с соавт. была выделена этилацетатная фракция из неочищенного ацетонового экстракта корневищ а. лекарственной [170]. Очищенная фракция показала более высокую активность, по сравнению с экстрактами, полученными с помощью других растворителей (ацетона и водного раствора).

Ответственными за проявленную активность исследователи сочли несколько соединений [170]: № 1.5. (галангин), № 1.9. (кемпферид), № 5.1. (5-гидрокси-7-(4'-гидрокси-3'-метоксифенил)-1-фенилгептан-3-он), № 5.2. (пинобаксин), № 5.3. (5-гидрокси-1,7-дифенил-3-гептанон), № 5.4. (7-(4''-гидрокси-3''-метоксифенил)-1-фенилгепт-4-ен-3-он), № 5.5. (3,5-дигидрокси-1,7-дифенилгептан), № 5.6. (3-фенилпропановая кислота) и № 5.7. (зингерон) [20].

Из перечисленных БАВ только соединения 1.5., 5.4. и 5.5. ([20]) показали ингибирование продукции оксида азота (NO) в клеточной линии макрофагов RAW 264.7 мыши, индуцированных липополисахаридом (LPS). Соединения №№ 1.5., 1.9., 5.1., 5.3., 5.4. и 5.5. ([20]) существенно ингибировали меланогенез в стимулированных теофиллином клетках меланомы B16 4A5, а №№ 1.5., 1.9. и 5.4. ингибировали ферментативную активность грибной тирозиназы [170] (табл. 2).

По данным S.N. Omoregie с соавт. (2013 г.), хлороформные экстракты листьев и корневищ *A. officinarum* показали весьма высокую антипролиферативную активность в отношении линии клеток АМоL ТНР-1 со 100 %-ной гибелью клеток в концентрациях 0,1 и 2 мг/мл в течение 24 часов [186]. Позже из корневищ а. лекарственной был выделен и досконально изучен [181, 234] альпинизин А (№ 7.6. [20]) – аддукт ДАГ-сесквитерпеновой природы.

Соединение № 7.6. ([20]) было протестировано на цитотоксическую активность *in vitro* против нескольких линий опухолевых клеток человека: карциномы желудка – 7901 (SGC-7901), рака молочной железы человека – Мичиганского фонда рака – 7 (MCF-7) и линии клеток Caski Carcinoma Caski. Выявлена противоопухолевая активность и выраженные ингибирующие эффекты с IC_{50} , соответственно 11,42, 15,14 и 14,78 мкМ [181, 186]. Помимо цитотоксических свойств и регрессии роста опухо-

ли некоторые БАВ а. лекарственной продемонстрировали выраженный антиметастатический потенциал. В частности, кардамонин, галангин и флавокавин В, выделенные из *A. officinarum* (а также из *A. katsumadai* и *A. pricei*), проявляли антиметастатические свойства при карциноме легких Льюис, фибросаркоме, меланоме, почечной карциноме и в отношении клеточной карциномы молочной железы [193].

В целом, как отмечают авторы обзора [199], посвященного противоопухолевым свойствам *A. officinarum*, противораковый потенциал этого растения вызывает серьезный интерес со стороны научного сообщества. Ежегодно появляется все больше свидетельств, что растение содержит мощные антипролиферативные агенты, которые могут послужить основой для самых современных противоопухолевых препаратов уже в ближайшем будущем [199]. Изучение механизмов действия БАВ может помочь в предотвращении возможных неблагоприятных эффектов, следовательно, максимизировать их эффективность [55].

3.3. Антибактериальное и антифунгиальное действие

Этанольный экстракт корневищ *A. officinarum* (мацерация 40 %-ным этанолом в течение 2 ч.) ингибировал реакцию бактериальной синтетазы жирных кислот, β -кетоацил-АСР-редуктазы (FabG). Он также показал эффективное ингибирование пролиферации грамположительных бактериальных штаммов: *S. aureus*, α -гемолитического стрептококка, β -гемолитического стрептококка и *Streptococcus pneumoniae* [122].

I.B. Abubakar с соавт. (2018) описали бифункциональную роль ДАГ в части их антибактериальной и противовоспалительной активности. В частности, со ссылкой на (Subramanian et al., 2009) на мононуклеарных клетках периферической крови человека показано, что ДАГ проявляют антибактериальную активность и подавляют воспаление, индуцированное липополисахаридами энтеропатогенных *E. coli* (кишечной палочки) [43].

Помимо этого установлено, что 3 ДАГ альпинии: транс, транс-1,7-дифенилгепта-4,6-диен-3-он, (5R)-транс-1,7-дифенил-5-гидроксигепт-6-ен-3-он и (3S,5S)-транс-1,7-дифенилгепт-1-ен-3,5-диол проявляют выраженную антимикобактериальную активность в части аккумуляции и выхода EtBr, а также синергетический эффект с рифампицином, который следует принимать во внимание при скрининге липофильных экстрактов растений,

демонстрирующих антимикобактериальную активность [103].

Во время фитохимического скрининга БАВ, потенцирующих действие антибиотиков, из корневищ *A. officinarum* был выделен индивидуальный дитерпен антимикробного действия [110]. Показано также, что его противогрибковая активность связана с изменением проницаемости мембраны, возникающей в результате альтернирования мембранных липидов [110].

В целом антибактериальное и антифунгиальное действие весьма широкого спектра достаточно подробно описано как для терпеноидного, так и для фенольного комплексов корневищ *A. officinarum* (разд. 3.14).

3.4. Противовоспалительное действие

Каррагинановый тест на отек лапы используется для скрининга противовоспалительных препаратов, поскольку он включает в себя ингибирование высвобождения и/или действия нескольких медиаторов – гистамина, серотонина, кинина и простагландина [78, 171]. Экстракт высушенных корневищ *A. officinarum* (мацерация в метаноле) продемонстрировал ингибирование отека правой задней лапы при каррагинан-индуцированном воспалении у крыс (табл. 2) [118].

Очищенное этилацетатное извлечение из метанольного экстракта, содержащее флавоноид галангин и ДАГ 5-гидрокси-7-(4)-гидрокси-3-метоксифенил)-1-фенилгептан-3-он, показало высокую эффективность на острой воспалительной модели на животных, сравнимую с нестероидным противовоспалительным препаратом диклофенак, использованным в эксперименте в качестве контроля [118]. Водное извлечение, полученное в автоклаве с деионизированной водой, также обладало противовоспалительной активностью, причем более выраженной по сравнению с этанольным экстрактом *A. officinarum* [197]. Противовоспалительное действие этанольного экстракта а. лекарственной как *in vitro*, так и *in vivo* показано также в работах [66, 112, 215].

3.5. Ингибирование продукции оксида азота (NO)

Исследование противовоспалительной активности гексанового экстракта корневищ *A. officinarum* и выделенного из него ДАГ (соед. 1.18. – [20]) выявило ингибирование продукции оксида азота (NO) в LPS-индуцированной клеточной линии макрофагов RAW 264.7, которая была опосредована ингибированием транскрипционной активности ядерного фактора- κ B,

регулятора гена, участвующего в пролиферации клеток, клеточной адгезии и воспалительных реакциях [196]. Оксид азота в норме осуществляет регуляцию множества внутри- и межклеточных процессов и оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), мочеполовую, нервную и дыхательную системы [33].

Нервная система. В мозге NO выполняет функцию вторичного мессенджера в процессах внутриклеточной сигнализации, в качестве нейромедиатора участвует в межклеточной сигнализации, функционально соединяя постсинаптический и пресинаптический нейроны [33]. Наибольшая активность NO-синтазы выявлена в мозжечке, более низкая – в гипоталамусе, среднем мозге, стриатуме, коре, гиппокампе и продолговатом мозге. По эфферентным нервам этот агент регулирует деятельность органов ЖКТ, дыхательной и мочеполовой систем. Считается, что оксид азота участвует в патогенезе болезни Паркинсона, так как его уровень в мозге при этой патологии увеличивается [175].

Мочеполовая система. Уровень оксида азота в крови пациентов с болезнью Берже (разновидность хронического гломерулонефрита) существенно увеличивается после введения изосорбид-5-мононитрата. При этом существенно снижается протеинурия и фильтрация в сравнении с базальным уровнем [203]. Показано участие оксида азота при формировании интерстициальных циститов [136].

Система органов дыхания. Известны защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии и роль оксида азота при острых и хронических заболеваниях легких, которым сопутствует легочная гипертензия [23]. Особое внимание уделяется NO при бронхиальной астме [203]. Исследовано влияние гормона роста на уровень оксида азота и фибрирование цист в легочной ткани [101].

Онкология. NO является предшественником канцерогенных N-нитрозосоединений, в то же время участвует вместе с ростстимулирующими факторами, тирозинкиназой, Na^+/H^+ -обменником, вторичными мессенджерами (цАМФ, цГМФ, инозитол 1,4,5-трифосфатом, диацилглицеролом, арахидоновой кислотой и циклической ADP-рибозой) в регуляции Ca^{2+} -мобилизующей системы внутриклеточной передачи сигнала и в процессах деления клеток [33]. Кроме того, NO выделяется из соединений, обладающих противоопухолевой активностью, например, нитрофуранов и нитроимидазолов [10, 40].

NO повышает радиочувствительность опухолевых тканей, поскольку углеродные радикалы, образующиеся при действии ионизирующей радиации на ДНК в присутствии NO, реагируют с атомами водорода соседних белков, что облегчает репарацию ДНК [9].

Этилацетатное извлечение из метанольного экстракта корневищ а. лекарственной, содержащее флавоноид галангин и 2 ДАГ: 7-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-фенилгепт-4-ен-3-он и 3,5-дигидрокси-1,7-дифенилгептан в эксперименте показало ингибирование продукции оксида азота (NO) в клеточной линии макрофагов RAW 264.7 мыши, индуцированных липополисахаридом (LPS) [170].

Влияние NO на протекание патологического процесса изучалось также при определении антиоксидантного, противовоспалительного и некоторых других видов действия экстрактов а. лекарственной (разд. 3.9, 3.14.1).

3.6. Антиоксидантное действие

Нормальный обмен веществ в организме, потребление и использование кислорода, например, при дыхании, росте клеток и некоторых клеточных иммунных процессах, постоянно генерируют также активные формы кислорода (АФК) – супероксид-анион-радикал (O_2^-), пероксид водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (ОН) и др. [237]. Если АФК эффективно не удаляются, то развиваются разнообразные патологические процессы [110]. Оксидативный стресс все чаще рассматривается как важный фактор риска нейродегенеративных [66] (разд. 3.7) и множества возрастных заболеваний, включая, в частности, остеопороз [188] (чрезмерное накопление АФК не может быть эффективно устранено системой антиоксидантной защиты, что способствует окислительному стрессу и, как следствие, потере костной массы [194]) (разд. 3.8).

Способность восстановления радикалов 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) определяется снижением их поглощения при 517 нм, вызванным антиоксидантами [56]. Многие антиоксиданты, которые быстро реагируют с пероксильными радикалами, могут реагировать медленно или могут быть даже инертными к DPPH [96].

По данным [118], экстракт высушенных корневищ *A. officinarum* (мацерация в метаноле) продемонстрировал многообещающее дозозависимое действие DPPH на поглощение свободных радикалов до концентрации 100 мкг/мл (табл. 2). Экстракт корней *A. officinarum* (мацерация 70 % метанолом при 80 °С в течение 3 ч),

обнаруживал выраженный дозозависимый антиоксидантный DPPH-эффект и значительно ингибировал перекисное окисление липидов в обработанных H_2O_2 клетках V79-4 [143]. Метанольный экстракт высушенных корневищ *A. officinarum*, полученный ультразвуковой экстракцией также продемонстрировал хорошую антиоксидантную DPPH-активность [66] (табл. 2).

Экстракт *A. officinarum* был одним из 5 растительных метанольных экстрактов, изученных в НИИ биотехнологии Университета Хункуанг (Тайвань) 2011 г., на наличие антиоксидантного эффекта. По сравнению с четырьмя другими объектами изучения, доминирующей в экстракте корневищ альпинии была тритерпеноидная фракция, в то время как в плодах боярышника – фенольная, в побегах спатолобуса – флавоноидная, в ункарии преобладали танины [66]. Общее содержание фенолов в 1 г исследуемого экстракта корневищ а. лекарственной составило $376,8 \pm 5,5$ мг (в пересчете на галловую кислоту), флавоноидов – $659,5 \pm 10,4$ мг (в пересчете на кверцетин), тритерпеноидов – $109,8 \pm 5,6$ мг (в пересчете на урсоловую кислоту), танинов – $45,4 \pm 1,2$ % [66].

Все 5 изученных экстрактов показали выраженную способность к поглощению АФК (метод хемилюминесценции: система HRP-люминол- H_2O_2 может заметно усиливать световое излучение), причем их антиоксидантная активность была выше, чем у L-аскорбиновой кислоты и 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновой кислоты [66]. По данным авторов исследования, именно высокое общее содержание тритерпеноидов обуславливало хорошую антиоксидантную активность экстракта а. лекарственной в тестах пирогаллол-люминол и $CuSO_4$ -Phen-Vc- H_2O_2 [66]. В то же время, по мнению [55], антиоксидантное действие *A. officinarum* может быть обусловлено не только тритерпеноидами, но также целым рядом других соединений. В частности, способностью поглощать АФК обладают, например, флавоноиды и другие полифенолы альпинии [192]. В подтверждение этого очищенное этилацетатное извлечение из метанольного экстракта (мацерация в метаноле), содержащее флавоноид галангин и ДАГ 5-гидрокси-7-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-фенилгептан-3-он, показало высокую антиоксидантную активность *in vitro* [118].

Изучение антиоксидантной активности хлороформных извлечений из метанольного экстракта корневищ а. лекарственной проводилось путем автоокисления метиллинолеата

[162, 163]. Наиболее высокую антиоксидантную активность показал *g*-O-метилловый эфир *n*-кумарилового спирта. Остальные соединения этой фракции (№№ 7.2. – 7.5. [20]) проявляли антиоксидантную активность ниже, чем у α -токоферола как эталонного стандарта антиоксидантов [55]. Этим же методом проводилось изучение антиоксидантной активности извлечения, полученного реэкстракцией водой из метанольного извлечения (фенолоспирты). Выделенный из водной фракции *n*-кумариловый спирт показал более высокую активность по сравнению с 1,5-бис-(4-гидроксифенил)-2-(гидроксиметил)-4-пентен-1-олом, содержащимся в этой же фракции [162, 163]. Водное извлечение, полученное в автоклаве с деионизированной водой, также обладало более значительной активностью по сравнению с этанольным экстрактом *A. officinarum* [197].

Антиоксидантное действие этанольного экстракта а. лекарственной *in vitro* и *in vivo* показано также в работах [66, 112, 215]. Таким образом, антиоксидантное действие экстрактов корневищ а. лекарственной, полученных с использованием различных растворителей, считается полностью доказанным [55].

3.7. Нейропротективное (нейропротекторное) действие

Избыточное производство АФК ($\cdot O_2^-$, $\cdot OH$, H_2O_2), генерируемых в том числе при нормальным обмене веществ в организме, потреблении кислорода при дыхании, при некоторых клеточных иммунных функциях [66], аутоокислении липидов [51, 65] и других процессах, по современным представлениям, связано не только со старением и с множеством заболеваний, включая атеросклероз, рак, воспалительные заболевания, но и с некоторыми нейродегенеративными заболеваниями [65, 109]. Поскольку основным механизмом развития последних в настоящее время считается повреждение свободными радикалами [65, 66], результаты изучения антиоксидантного и нейропротективного действия нередко коррелируют. В этом случае в качестве модели для исследования нейродегенеративных заболеваний выбирают клетки феохромоцитомы крысы (PC12, CRL-1721) [66].

Ранее было показано, что, например, метилгаллат способен значительно поглощать АФК и ослаблять апоптотический ответ, возникающий в результате длительного окислительного стресса при апоптозе клеток PC12, индуцированном H_2O_2 [69]. Глюкозиды сезаминола оказывают защитное действие на бета-амилоид₂₅₋₃₅

при ($A\beta_{25-35}$)-индуцированной гибели клеток PC12, и их эффект может быть связан с эффектом улавливания АФК в исследовании болезни Альцгеймера [141]. Водный экстракт крючков *Uncaria rhynchophylla* также значительно снижает образование АФК и гибель клеток PC12, индуцированную 6-гидроксидопамином, что было использовано для исследования болезни Паркинсона [208]. Эта же клеточная линия и модель (апоптоз клеток PC12, вызванный H_2O_2) были с успехом применены для изучения защитного нейропротекторного эффекта пуэарина при нейродегенеративных заболеваниях [131].

Обобщив полученные результаты, Chang C.L. и Lin C.S. (2012) сделали вывод, что соединения, проявляющие нейрозащитную активность при токсичности, вызванной H_2O_2 в отношении клеток PC12, достоверно являются потенциальными кандидатами для лечения нейродегенеративных заболеваний (после тщательного изучения механизмов их действия *in vivo*) [65]. Поэтому, установив в 2011 году наличие антиоксидантного эффекта у 5 растительных метанольных экстрактов (разд. 3.6.), C.L. Chang с соавт. (2012) использовали клеточную линию PC12 в качестве модели для изучения индуцированного нейророста и нейрозащитного действия этих экстрактов на H_2O_2 -индуцированную гибель клеток PC12 [66].

Одним из 5 упомянутых объектов исследования нейропротективного действия в отношении клеток PC12 был экстракт корневищ *A. officinarum* (наряду с *Spatholobus suberectus*, *Uncaria rhynchophylla*, *Drynaria fortunei* и *Crataegus pinnatifida*) [66]. При *in vitro* воздействии H_2O_2 (40 μ M, 12 ч) на модели «Ингибирование H_2O_2 -индуцированной гибели клеток PC12» жизнеспособность клеток снизилась до $59,0 \pm 5,1$ %, но на фоне применения исследуемых экстрактов в концентрации 0,5–5,0 μ г/мл, обеспечивающих защиту клеткам от H_2O_2 , наблюдалась стимуляция активности нейророста, то есть жизнеспособность клеток PC12 возрастала, по сравнению с контролем. Однако нейропротекторный эффект экстрактов *A. officinarum* и *Drynaria fortunei* оказался в данном эксперименте весьма умеренным по сравнению с тремя остальными образцами [66].

Через 4 года Huang с соавт. (2015) сообщили, что ДАГ из *A. officinarum* 7-(4-гидроксифенил)-1-фенил-4E-гептен-3-он оказывает выраженное влияние на дифференцировку нейронов и рост нейритов *in vitro* и *in vivo* [225]. А год спустя Huang с соавт. (2016) продемонстрировали нейрозащитный эффект

ДАГ (4E)-7-(4-гидроксифенил)-1-фенилгепт-4-ен-3-он из корневищ а. лекарственной против токсичности, вызванной β -амилоидом, на клетки нейронов. β -Амилоид считается одной из основных причин, вызывающих болезнь Альцгеймера (наиболее распространенного нейродегенеративного расстройства, характеризующегося прогрессирующими когнитивными нарушениями) [121].

В результате проведенных исследований было показано, что исследуемый ДАГ оказывает нейропротекторное действие при нейротоксичности, вызванной β -амилоидом. При повреждении олигомерами β -амилоида дендриты нейронов становились атрофически и упрощенными, однако такие нарушения существенно купировались после обработки субстанцией ДАГ. Более того, под воздействием этой субстанции снижались уровни апоптоза и окислительного стресса, вызванного β -амилоидом. Дальнейший анализ показал, что антикаспазные и дендритные защитные эффекты ДАГ зависят от активации путей PI3K-mTOR (фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) – мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих). Полученные результаты позволили авторам исследования характеризовать (4E)-7-(4-гидроксифенил)-1-фенилгепт-4-ен-3-он как перспективное соединение нейропротективного действия при повреждениях целостности дендритов β -амилоидом и для повышения выживаемости клеток при болезни Альцгеймера [121].

Спустя 2 года Hui Liu с соавт. (2018) выделили из корневищ а. лекарственной ряд ДАГ и аддуктов ДАГ с терпенами. В частности, было выделено 2 пары новых энантиомеров диарилгептаноид-монотерпеновых аддуктов: (\pm)-альпининоиды А и В, а также три пары новых энантиомеров диарилгептаноид-сесквитерпеновых аддуктов: (\pm)-альпининоиды С-Е, наряду с четырьмя известными диарилгептаноидами: (5R)-5-гидрокси-1,7-дифенил-3-гептанон, 1-фенил-7-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4E-ен-3-гептанон, 1-фенил-7(4-гидроксифенил)-4E-ен-3-гептанон и 1,7-дифенил-4E-ен-3-гептанон [157]. Подробная характеристика этих соединений была представлена нами ранее [20].

Все выделенные БАВ были исследованы на их нейропротекторную активность против MPP^+ -индуцированного повреждения корковых нейронов. Показано, что после воздействия 500 μ кМ MPP^+ в течение 20 ч жизнеспособность клеток корковых нейронов снизилась до 62 %. Правовращающий энантиомер

(+)альпинидиноид А (16 мкМ) значительно восстанавливал жизнеспособность клеток. В то же время его (-)энантиомер не проявлял какого-либо нейропротективного эффекта, что, по данным исследователей, подтверждает стереоспецифичность описанной нейропротективной активности [157].

Предполагаемые биосинтетические предшественники обоих энантиомеров альпинидиноид А (1-фенил-7-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4Е-ен-3-гептанон и β-мирцен) также были оценены по их нейропротекторной активности против МРР⁺-индуцированного повреждения корковых нейронов, однако ни один из них не продемонстрировал заметного нейрозащитного действия в тестируемых концентрациях. Это позволило исследователям сделать вывод, что гибридизация диарилгептаноида и монотерпена может иметь важное значение для нейропротекторной активности [157].

В 2020 году Hui Liu с соавт. опубликовали самые свежие результаты изучения нейропротекторной активности димерных ДАГ корневищ *A. officinarum* [156]. На первом этапе исследования из корневищ было выделено 2 новых димерных ДАГ с двумя необычными паттернами связывания (альпинидиноиды А(±) и В), а также новый димер ДАГ, обладающий редкой пиридиновой кольцевой связью (альпинидиноид С). Затем обширными спектроскопическими методами и теоретическими расчетами были определены структуры всех соединений, включая их абсолютные конфигурации [156] (их характеристика представлена в [20]).

При исследовании нейропротекторной активности против кислородно-глюкозной депривации и реоксигенации (OGD/R) повреждений в первичных корковых нейронах было установлено, что правовращающий энантиомер альпинидиноид А(+) значительно улучшал индуцированный OGD/R апоптоз нейронов, который зависел от активации сигнального пути АКТ/mTOR. Поэтому соединение может считаться весьма перспективным для дальнейших клинических исследований с целью создания современных природных нейропротекторов [156]. Антиамнезический эффект этанольного экстракта а. лекарственной при Аβ-индуцированной нейродегенерации у мышей, обусловленный антиоксидантным свойствам, был показан в работе [112].

Таким образом, на сегодняшний день нейропротективные свойства а. лекарственной можно считать доказанными [75].

3.8. Антиостеопоротическое действие

В связи со старением населения мира остеопороз уже стал серьезной проблемой мирового здравоохранения. Остеопороз – это прогрессирующее системное заболевание, характеризующееся низкой минеральной плотностью костной ткани и ухудшением микроархитектуры кости, что приводит к увеличению риска переломов [94]. Длительное использование некоторых препаратов (включая эстроген, бисфосфонаты и паратироидный гормон) для уменьшения потери костной массы при остеопорозе вызывает множество побочных реакций, в частности повышение риска рака эндометрия и яичников [74, 217], атипичные переломы бедренной кости [190], остеонекроз челюсти [168], венозную тромбоземболию [67], расстройства нервной системы [202].

Для предотвращения или обращения вспять постменопаузального остеопороза в качестве альтернативы с многообещающей эффективностью и меньшим количеством нежелательных побочных эффектов используют фитотерапию [218]. Растительные субстанции потенциально имеют меньше побочных эффектов и обладают множественным фармакотерапевтическим действием на кости, что делает их более подходящими для длительного или постоянного использования [148, 177].

Ряд ЛР, например, эпимедиум (горянка) [244], *Rhizoma drynariae* [105] и *Salvia miltiorrhiza* [71], или БАВ, например, икариин [89], ресвератрол [84], демонстрирует профилактическое действие на потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогена, воспалением или отсутствием физической активности. Растительные субстанции экономичны, имеют минимальное количество побочных эффектов и нацелены сразу на несколько сигнальных путей, участвующих в метаболизме костей [71, 84, 89, 105, 244].

Растущее число исследований подтверждает, что основной причиной потери костной массы после менопаузы и возрастной потери костной массы является оксидативный стресс [90, 219], подавляющий дифференцировку остеобластов, снижающий продолжительность жизни остеобластов, а также увеличивающий резорбцию кости за счет усиления развития и повышения активности остеокластов [119], что приводит к сдвигу в сторону абсорбции костной ткани в большей степени, чем образования кости, т.е. к остеопорозу [119, 120].

На сегодняшний день считается доказанным, что антиоксиданты эффективны (а потому необходимы) для лечения остеопороза [218]:

они увеличивают образование костной ткани и/или подавляют резорбцию кости [135, 183].

В 2015 г. в Гуандунском медицинском университете (ГМУ) проведено исследование по изучению антиостеопоротических эффектов экстракта а. лекарственной на модели овариэктомии (OVX) у крыс, а также влияния различных фракций, выделенных из корневищ альпинии, на активность первичных остеобластов [218]. Выбор объекта исследования объясняется тем, что 1) антиоксиданты оказывают защитное действие на развитие остеопороза [167] (разд. 3.6), 2) эффективность флавоноидов а. лекарственной в отношении остеобластов и подавления функции остеокластов [123, 206] аналогична экстракту горянки [218]. К тому же об эффективности а. лекарственной как противовоспалительного средства для лечения болезней опорно-двигательного аппарата, в том числе, ревматизма, известно уже 2500 лет в ТКМ и аюрведической медицине [54, 218, 226].

Экстракт для исследования получали кипячением корневищ а. лекарственной с обратным холодильником в 98 % этаноле с последующей очисткой методом реэкстракции и ТСХ (с выделением фракций F_1 – F_5 , содержащих разное количество флавоноидов; содержание галангина определяли с методом ВЭЖХ). В исследовании *in vivo* 36 самок крыс *Sprague-Dawley* в возрасте 4 мес (массой 265 ± 14 г) было разделено на 3 группы по 8 особей: 1) OVX, 2) OVX с флавоноидами эпимедиума (горянки) (150 мг/кг/день), 3) OVX с экстрактом альпинии (300 мг/кг/сут); в качестве группы сравнения использовали оставшихся животных с имитацией операции овариэктомии. Субстанции вводили ежедневно перорально, начиная с 3-го дня после OVX, в течение 12 недель. В исследовании *in vitro* первичные остеобласты инкубировали с очищенным экстрактом, галангином и фракциями F_1 – F_5 с перекисью водорода или без нее [218].

Контроль эффективности и объем исследований соответствовали требованиям «Руководства по уходу и использованию лабораторных животных Национального комитета науки и технологий Китая» (Протокол исследования одобрен Экспертным советом по использованию и уходу за животными ГМУ (Чжаньцзян, КНР) [218].

Выявлено, что введение экстракта альпинии значительно ослабляло остеопению, сопровождаемую уменьшением периметра остеокластов (в процентах) и скорости образования кости на единицу поверхности кости, повы-

шало прочность кости и предотвращало ухудшение микроархитектуры трабекул, связанное со снижением биохимических параметров окислительного стресса. Кроме того, обработка экстрактом, галангином, а также выделенными фракциями (F_3 , F_4) увеличивала жизнеспособность, дифференциацию и минерализацию клеток в остеобластах (с H_2O_2 или без нее) и избавляла от негативного воздействия H_2O_2 на апоптоз клеток и уровень внутриклеточных АФК. Воздействие на образование остеобластов в значительной степени коррелировало с количеством флавоноидов в экстракте [218].

Об эффективности экстракта в части увеличения массы костной ткани свидетельствовали результаты гистологических и биохимических исследований (например, у OVX-крыс выявляется явное снижение уровня фермента SOD [180]), а также значительное увеличение показателей BMD (минеральной плотности кости), BV/TV (относительного объема костной ткани) и Tb.Th (толщины трабекул), при явном снижении (%) Tb.Sp (сепарации трабекул), Oc.N (количества остеокластов), Oc.Pm (остеокласты по периметру) и BFR/BS большеберцовой кости. Тесты на трехточечный изгиб на диафизе бедренной кости показали, что экстракт предотвращает снижение степени изгиба у OVX-крыс и улучшает биомеханические свойства кости. То есть результаты гистоморфометрии костей продемонстрировали, что лечение экстрактом альпинии может частично предотвратить остеопению и снизить проявления деструкции кости, вызванной овариэктомией [218].

В исследовании *in vivo* [218] обнаружили также, что H_2O_2 может спровоцировать увеличение образования АФК и впоследствии привести к снижению жизнеспособности, дифференцировки, минерализации и апоптоза клеток, что согласуется с предыдущими исследованиями [146, 247]. В эксперименте *in vitro* [218] экстракт альпинии и фракции F_3 и F_4 нейтрализовали ингибирующее действие H_2O_2 -индуцированного окислительного стресса на апоптоз, дифференцировку, минерализацию и образование АФК остеобластов. Эти результаты убедительно подтверждают точку зрения, что АОН может улавливать АФК и впоследствии ослаблять окислительный стресс *in vitro* и *in vivo* [218].

Таким образом, проведенное исследование впервые выявило благотворное влияние экстракта альпинии при остеопении у оперированных (OVX) крыс, а также пяти фракций (F_{1-5}) альпинии, содержащих разное количе-

ство флавоноидов (в том числе, галангина), на дифференцировку и антиоксидантную активность в остеобластах *in vitro*. В частности, достоверно было показано: 1) лечение экстрактом альпинии частично предотвращало потерю костной массы, значительно улучшало костную микроархитектуру, прочность костей и статус окислительного стресса у крыс с индуцированным OVX остеопорозом; 2) экстракт был более эффективен, чем флавоноиды горянки, при остеопении, связанной с уменьшением поверхности остеоцитов и скорости обновления костной ткани у крыс OVX; 3) экстракт, фракции F₃, F₄ и галангин нивелировали вредное воздействие окислительного стресса на дифференцировку остеобластов (в то время как другие фракции не влияли на стимулирование дифференцировки остеобластов) [218]. Несмотря на то, что защитный эффект у крыс OVX и дифференцировка остеобластов *in vitro* коррелировали с содержанием галангина в субстанциях, авторы исследования получили доказательства, что антиостеопорозные эффекты альпинии связаны не только с флавоноидами, но также с ДАГ и терпеноидами (эфирным маслом) [218].

Таким образом, установлено, что этанольный экстракт а. лекарственной, как и ее флавоноидные фракции значительно сокращает потерю костной массы, в том числе за счет увеличения образования костной ткани и подавления резорбции кости, связанной с антиоксидантными эффектами [218]. Результаты клинических исследований показали, что экстракт оказывает статистически значимое влияние на уменьшение симптомов остеоартрита коленного сустава с хорошим профилем безопасности и минимальными побочными эффектами со стороны ЖКТ [48]. Это позволяет считать экстракт а. лекарственной многообещающим средством для профилактики и лечения остеопороза и свидетельствует о возможности его безопасного широкого клинического применения [218].

3.9. Противоязвенная активность

В качестве стартового исследования для изучения противоязвенной активности группой китайских фармакологов была принята работа [231], выявившая эффективность масляного извлечения из корневищ а. лекарственной при гиперацидном гастрите. Мышей линии ICR разделили случайным образом на 7 групп: контрольная, модельная, группа Омепразола (0,014 г/кг⁻¹), группа Liangfu (таблетки, 2 г/кг⁻¹), группа высокой дозировки а. лекарствен-

ной, группа средней дозы а. лекарственной, группа низкой дозы а. лекарственной (соответственно, 8, 4 или 2 мл/кг⁻¹). После 6-дневного лечения мышам давали резерпин. После этого у всех мышей (в каждой группе) собирали желудочный сок, измеряли его объем, общую кислотность и активность пепсина; в сыворотке мышей определяли содержание оксида азота (NO), активность супероксиддисмутазы (SOD) и малонового диальдегида (MDA) [231].

Показано, что в экспериментальных группах животных (за исключением группы с низкой дозировкой а. лекарственной) активность пепсина ингибировалась, объем желудочного сока и общая кислотность были снижены по сравнению с модельной группой. Помимо этого увеличилось содержание NO, возросла активность SOD, а содержание MDA снизилось [231]. Таким образом, авторы исследования [231] сочли доказанной эффективность масляного экстракта для подавления кислотности, повышения антиоксидантного ответа и активизации защитных факторов при лечении гиперацидного гастрита.

В 2015 г. Wei et al. показали, что экстракт *A. officinarum* проявляет противоязвенный эффект на модели крыс с повреждениями желудка, вызванными этанолом [233], однако механизмы действия экстракта *A. officinarum* при лечении желудочных заболеваний, вызванных НПВП, все еще оставались неизвестными. Поэтому в 2018 г. Gong J. с соавт. изучили противоязвенную активность этанольного экстракта корневищ *A. officinarum* на модели индуцированного индометацином повреждения желудка у крыс. Индометацин (0,3 г/кг) вводили перорально крысам Sprague-Dawley, чтобы вызвать повреждение желудка. Через 7 ч животным вводили 0,03, 0,09 или 0,18 г/кг экстракта ЛР, галангина (0,2 г/кг) или цитрата висмута-калия (0,08 г/кг) один раз в день в течение 6 дней. Крысы контрольной группы получали эквивалентный объем раствора чистого экстракта в течение 6 дней. Поражение желудка оценивали по макроскопической язве и гистологическим показателям. Циклооксигеназу и белки нециклооксигеназного пути количественно определяли вестерн-блоттингом и ELISA [100].

Показано, что экстракт *A. officinarum* уменьшал повреждение желудка дозозависимым образом. Наилучшие результаты продемонстрировала доза 0,18 г/кг: уменьшение крупной язвы (с 20,23 ± 1,38 до 1,66 ± 0,37) и гистологически (с 4,67 ± 1,03 до 0,33 ± 0,51), снижение уровня TNF-α в сыворотке (на 14,17 %),

увеличение уровня VEGF в сыворотке (в 1,58 раза), повышение уровня циклооксигеназы-1 (в 1,25 раза, $p < 0,001$) в слизистой оболочке желудка на фоне реверсии индуцированных индометацином изменений в экспрессии белков нециклооксигеназного пути ($p < 0,05$). Чистая субстанция флавоноида галангина, выделенная из а. лекарственной, была менее эффективна в качестве противоязвенного средства, по сравнению с экстрактом, что указывает на вклад нескольких компонентов экстракта в защитный эффект. V.S. Nonmore с соавт. (2016) объясняет их синергическое действие выраженным антиоксидантным и противовоспалительным потенциалом и хорошим связыванием с COX-2 [118].

Таким образом Gong J. с соавт. (2018) было показано, что экстракт корневищ *A. officinarum* и галангин оказывают противоязвенное действие посредством циклооксигеназных и нециклооксигеназных путей. Это может служить экспериментальным подтверждением длительного традиционного использования малого галангала (разд. 1), а впоследствии галангина для лечения повреждений желудка [100].

Важность полученных результатов обусловлена постоянным ростом частоты повреждений желудка из-за широкого использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По данным Wolfe et al. (1999), смертность, связанная с язвой желудка и другими повреждениями желудка, вызванными НПВП, ежегодно увеличивается на 0,22 % [240].

По современным представлениям, НПВП, например индометацин, вызывают повреждение желудка, главным образом потому, что они блокируют циклооксигеназу (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2 [213]. Избирательные к ЦОГ-2 НПВП или комбинированная лекарственная терапия могут уменьшить эти побочные эффекты со стороны желудка. Однако избирательное ингибирование ЦОГ-2 не устраняет риска гастродуоденальных язв и их осложнений [140]. Кроме того, этот подход мало полезен для пациентов с высокой чувствительностью к НПВП-индуцированным повреждениям желудка [114, 139, 166] на фоне сопоставимой (или даже хуже) токсичности для почек и сердечно-сосудистой системы [42]. Противоязвенная активность галангина подробно описана в разд. 3.14.1.

Одновременное применение ряда лекарственных средств для защиты слизистой оболочки (например, мизопростол), антагонистов H₂ рецепторов (например, ранитидина) или ингибиторов протонной помпы (например, омепразола) может в ограниченной степени уменьшить повреждение желудка или кишеч-

ника. Однако, по данным экспертов, необходимы дальнейшие исследования, чтобы доказать их реальную эффективность с позиций доказательной медицины [114].

В то же время, на основании результатов собственных исследований авторы работы [100] считают обоснованным и целесообразным включение а. лекарственной в группу эффективных нестероидных противовоспалительных препаратов.

3.10. Антигиперлипидемическая активность

Добавление корневищ в рацион (с высоким содержанием жиров) полностью предотвращало увеличение печени, почек и селезенки хомяков, а также повышение в сыворотке крови TC, TGs, LDL-C и LDL-C/HDL-C. Активность антиоксидантных ферментов также повышалась [207]. Этаноловый экстракт корневищ снижал прирост массы тела и уменьшал TC, TGs, уровни LDL-C и содержание лептина у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров. HDL-C и соотношение HDL-C/TC в эксперименте также значительно улучшились [207].

По данным [151], антигиперлипидемическая активность корневищ *A. officinarum* обусловлена действием целого комплекса БАВ: куркумина, полифенолов, фитостеролов и пищевых волокон.

3.11. Иммуотропное действие

Согласно данным китайских исследователей, лекарственные препараты и традиционные лечебные средства из корневища а. лекарственной обладают иммуотропным действием: «новые исследования выявили иммуностимулирующее действие при аллергиях, в особенности при аллергическом рините» [47]. Однако достоверного экспериментального или клинического подтверждения в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

3.12. Противовирусные свойства

На сегодняшний день имеются достоверные данные, позволяющие констатировать выраженные противовирусные свойства а. лекарственной [62, 75], обусловленные главным образом ДАГ [157, 174].

По оценкам экспертов, уникальные противовирусные свойства а. лекарственной можно расценивать как чрезвычайно перспективные в части создания современных лекарственных средств в связи с появлением вирусных респираторных заболеваний не только в Азии и на Ближнем Востоке [193].

3.13. Репеллентная активность и контактная токсичность в отношении насекомых

Корневища *A. officinarum* проявляют выраженную репеллентную и контактную токсичность в отношении насекомых, в частности *Lasioderma serricornis* – табачного жука [161]. Этот вредитель считается во всем мире одним из самых злостных для пищевых продуктов, подвергающихся хранению, – муки, сухофруктов (особенно изюма и фиников), какао, злаков, трав, специй, орехов, сухих кормов для домашних животных, табака и др. [41]. В целом прямые и косвенные потери зерна и продуктов на его основе, вызванные насекомыми-вредителями в продуктах, закладываемых на хранение, варьируют примерно от 10 % в умеренных широтах до почти 50 % во влажных тропических районах [238].

При постановке эксперимента исследователи использовали этноботанические данные о традиционном многовековом применении китайскими фермерами а. лекарственной, как и других ароматических растений, для защиты урожая при хранении, или для так называемого антагонистического хранения [79, 153, 248], что имеет практическую ценность в том числе для домашнего хранения.

Показано, что диэтиловый экстракт корневищ *A. officinarum* демонстрирует выраженную дозозависимую репеллентную активность в отношении табачного жука, достигающую 91,3 % при дозе 0,20 мкл/см² в течение 48 ч после воздействия. Контактная токсичность в отношении того же вредителя также была дозозависимой и достигала более 80 % при дозе 0,16 мкл/см² после 48 ч воздействия. Значение LD₅₀ для экстракта а. лекарственной составляло 0,05 мкл/см² с доверительным интервалом 95 % от 0,02 до 0,08 мкл/см² после 48 ч воздействия [161]. Аналогичная активность сверхкритического CO₂-экстракта из корневищ показана в отношении красного мучного жука *Tribolium castaneum* (Herbst), представляющего существенную угрозу для сохраняемых продуктов [243], а также эфирного масла *A. officinarum* в отношении еще многих вредителей: *Sitophilus zeamais*, *T. Castaneum*, *Liposcelis bostrychophila*, *Coptotermes gestroi*, *Coptotermes curvignathus* и др. [243].

3.14. Биологическая активность отдельных групп БАВ и индивидуальных соединений, выделенных из а. лекарственной

Ряд исследований был выполнен для отдельных БАВ, выделенных из корневищ альпинии, а также их групп.

3.14.1. Фенолы и полифенолы

Считается, что молекулы, содержащие фенольные гидроксильные группы, действуют как антиоксиданты из-за их способности отдавать водород [45, 56, 57, 60, 70, 164, 184] и как прооксиданты, которые способствуют их противораковой активности [111, 205].

Извлечение, полученное методом горячей мацерации 50 %-ным этанолом, содержало значительно больше фенола и флавонола, а также показало значительно более высокую антибактериальную активность в отношении *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* по сравнению с аналогичным этанольным экстрактом, полученным холодным мацерированием [215].

Первое извлечение также показало лучшую антиоксидантную активность по сравнению со вторым, ингибируя свободный DPPH радикал с умеренной восстанавливающей способностью, в сравнении с аскорбиновой кислотой как эталонным антиоксидантом. В то же время ни один из экстрактов не показал противогрибковой активности в отношении *Aspergillus niger* и *Candida albicans* [215].

Интересно, что этанольный экстракт *A. officinarum* (95 % этанол, настаивание при 70 °С, в течение 6 часов), также имел более высокое общее содержание фенола и флавоноидов, по сравнению с водным извлечением, однако его антиоксидантная активность (с использованием DPPH-анализа) была существенно ниже [197].

Флавоноиды. Флавоноидная фракция, полученная [256] путем очистки этанольного экстракта корневищ а. лекарственной с помощью макропористых адсорбционных смол [68], содержащая 5 флавоноидов (соед. №№ 1.2., 1.5., 1.6., 1.9., 5.2. [20]), проявляла антипролиферативную активность через апоптоз клеток, вызванный митохондриальным путем [55].

Флавоноиды галангин, кверцетин и кемпферол из корневищ а. лекарственной названы основными полифенолами с противогрибковым действием [207]. Основную роль в защите от окислительного стресса за счет экспрессии антиоксидантных белков также играют в основном флавоноиды кверцетин, кемпферол и галангин [113].

Кверцетин может способствовать дифференцировке остеобластов и ингибировать остеокластогенез за счет подавления экспрессии mPDK гена *RANKL* в остеобластах и, следовательно, ингибировать функцию остеокластов [206].

Галангин оказывает выраженное антиоксидантное действие, нейтрализует свободные

радикалы [252] и в эксперименте уменьшает острое повреждение легких, вызванное липополисахаридами [209], повреждение печени [210] и почек [211] крысы, вызванное фруктозой. Более того, галангин может предотвращать разрушение остеокластической кости и ингибировать остеокластогенез за счет ослабления *RANKL*-индуцированных N-концевых киназ с-Jun, p38 и активации ядерного *карраВ*-фактора в предшественниках остеокластов, а также у мышей с коллаген-индуцированным артритом [123].

Флавонол галангин (соед. 1.5 – рис. 1 [20]) является доминирующим соединением во всех морфологических группах сырья *A. officinarum*, проявляющих противовоспалительные, антиоксидантные и противораковые свойства, а также обуславливающих ингибирование продукции NO и ферментов [77, 118, 149, 169, 170, 224, 250, 254, 256].

Достаточно много исследований посвящено изучению специфической фармакологической активности (противораковой, антибактериальной, энзим-ингибирующей и др.) галангина, а также механизмов его действия [63, 106, 107, 124, 144, 159, 252, 258]. Экспериментально установлены следующие виды действия: противораковое [63, 88, 107, 159, 252, 258], противовоспалительное [132, 160], антибактериальное [73, 144], ингибирующее ферменты [106], противоязвенное [100, 233], выраженное антиоксидантное [118, 235, 258]. Однако молекулярный механизм его действия, лежащий в основе наблюдаемых фармакологических эффектов, до сих пор известен мало [55]. Сообщается лишь, что флавоноиды действуют путем подавления функции цитоплазматической мембраны, например, такой как изменение притока кальция, что способствует разрушению клеточной мембраны [50, 199, 214, 242]. Имеются также данные, что фенолы и, в частности флавоноиды, способны проникать в гидрофобный слой клеточной мембраны, вызывая нарушение липидной упаковки мембраны [50, 86, 138].

При изучении механизмов противоязвенного действия галангина [100] принималась во внимание его способность ингибировать дегрануляцию нейтрофилов человека [134], снижать уровни мРНК TNF- α , IL-1 β и IL-6 [132, 210] и связываться с COX-2, как показали результаты исследования молекулярного докинга [118].

Результаты перечисленных исследований позволили Gong J. с соав. (2018) предположить, что галангин может быть мощным противоязвенным соединением. На модели индуциро-

ванного индометацином повреждения желудка у крыс исследователями было установлено, что противоязвенный эффект действительно существует не только для экстрактов (разд. 3.9), но и для чистого галангина. Реализуется он посредством циклооксигеназных и нециклооксигеназных путей [100].

При изучении противоопухолевого действия было показано, что галангин вызывает апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы через митохондриальный путь каспазы 8/t-Bid [255].

ДАГ, выделенные из *A. officinarum* [20], представляют особый интерес для исследований и разработок лекарственных средств, БАД к пище и СПП в связи с их разнообразными и значительными биологическими видами действия: противовоспалительным [169], антиоксидантным [137], антибактериальным и антифунгиальным [258], противовирусным [62, 157] и гепатопротекторным, нейропротективным [157, 241], противоопухолевым [49, 157], индуцирующим апоптоз, остановку S-фазы и дифференцировку в клетках нейробластомы человека [223].

По данным [55], благодаря наличию ДАГ, этанольный экстракт корневищ а. лекарственной обладал в эксперименте мощной противовоспалительной, антиканцерогенной, антиноцицептивной и антипсихиатрической активностью на модели каррагинанового отека лапы [145, 245, 249].

Для ДАГ а. лекарственной установлено цитотоксическое действие *in vitro* в отношении нескольких линий раковых клеток [154]. Индивидуальные ДАГ были выделены из высушенного этанольного экстракта с помощью этилацетата. Соединение 1,7-дифенилгепт-4-ен-3-он (№ 5.8. [20]) показало цитотоксичность в отношении линии клеток T98G глиобластомы человека с IC₅₀ 27 мкмоль/л, в то время как соединение альпинин В (№ 5.9. [20]) было неактивным в отношении протестированных клеточных линий (клеточные линии мышшиной меланомы глиобластомы T98G и B16-F10) [155].

Соединение альпинин С (№ 5.10. [20]) показало селективную цитотоксичность в отношении рака молочной железы человека. Клеточные линии MCF-7 и глиобластомы человека T98G и соединение 5-гидрокси-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-7-фенилгепта-4,6-диен-3-он (№ 5.11) показали значительную цитотоксичность в отношении гепатомы человека Клетки HepG2, рак молочной железы человека MCF-7, глиобластома человека T98G и клеточная линия меланомы человека B16-

F10 со значениями IC_{50} 8.46, 12.37, 22.68 и 4.44 мкмоль/л, соответственно [154].

Димерные ДАГ (№№ 5.9. и 5.10.) показали только селективную или невысокую цитотоксичность, которая может быть связана с отсутствием его α , β -ненасыщенности в его молекулярной структуре [154]. Важно, что α , β -ненасыщенная единица определяется как *pi*-связь между α - и β -атомами углерода, прилегающими к карбонильной (= CO) группе [212], и часто используется в качестве активного компонента при разработке ингибиторов ферментов [130], поэтому Basri A.M. с соавт. считает необходимым продолжение дальнейших биологических исследований новых димерных ДАГ-соединений [55].

При изучении цитотоксичности ДАГ *A. officinarum* Sun Y. с соавт (2008) показали, что ДАГ индуцирует умеренные антипролиферативные эффекты ($IC_{50} = 6-10$ мкг/мл) на HepG2, MCF-7 и SF-268. При раке толстой кишки механизм действия обусловлен подавлением пути Wnt/ β -катенин [43, 222].

Помимо указанных работ противоопухолевая активность ДАГ *A. officinarum* обсуждается в обзорах [55, 193, 199] и подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями [49, 157].

По данным [251], 13 ДАГ из этанольного экстракта корневищ *A. officinarum* обладают также антибактериальной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. В частности, 3 новых соединения ДАГ-природы [20] показали особенно сильное антибактериальное действие против штамма Hp-Sydney 1 со значениями МИС 9–12 мкг/мл, а также против штамма Hp-F44 – со значениями МИС 25–30 мкг/мл [251].

Антиоксидантные и нейропротективные свойства ДАГ и их аддуктов подробно описаны нами также в разделах 3.6 и 3.7, соответственно.

Фенилпропаноиды. Basri A.M. с соавт. (2017) выявили различия в антиоксидантном поведении фенилпропаноидных соединений [55] (№№ 6.1., 6.2., 7.1.–7.5. [20]). В частности, на их активность может влиять количество гидроксильных групп, присутствующих в молекуле [162].

3.14.2. Терпены

Коллективом исследователей Федерального университета Рио-де-Жанейро (Бразилия) [230] и целым рядом других исследователей [125] сообщается о противомикробном действии эфирного масла из сырья различных видов рода *Альпиния* как об одном из

основных видов биологической активности, обусловленном терпеноидами. Для а. лекарственной этот эффект подтвержден в работах [55, 158]. Антибактериальное действие объясняется тем, что экстракты малого галангала могут проникать в бактериальную клетку, вызывая разрыв бактериальной мембраны, что приводит к гибели этой клетки [198].

Сообщалось также, что терпены действуют путем подавления функции цитоплазматической мембраны, например, такой как изменение притока кальция, что способствует разрушению клеточной мембраны [50, 199, 214, 242].

В 2016 г. Wen T. с соавт. выделили из а. лекарственной два новых дитерпеновых соединения с антиоксидантным и противовоспалительным действием, которое может быть связано с ингибированием активных форм кислорода (АФК): (12*S*)-15-16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриент-12-ол (№ 11.1. [20]) и (12*E*)-лабда-8(17),12(13)-диен-15,16-олид (№ 11.2. [20]). Экстракцию проводили петролейным эфиром из этанольного (95 %) экстракта корневищ [236].

АФК могут вызывать повреждение клеток и тканей, активировать окислительный стресс и вызывать воспаление [184, 201, 229]. Это приводит к целому ряду нарушений и заболеваний, включая воспалительные, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные [91, 176, 200]. Поэтому 2 лабдановых дитерпена были признаны экспертами весьма перспективными соединениями, особенно в отношении их антиоксидантной и противовоспалительной активности в лечении социально значимых заболеваний [55].

В том же году из корневищ *A. officinarum* был выделен новый дитерпен лабданового типа (Z)-12,14-лабдадиен-15(16)-олид-17-ой кислоты (№ 12.1. [20]) и новый природный сесквитерпен кадинан, 4-изопропил-6-метил-1-нафталинметанол (№ 12.2. [20]). Новые соединения были выделены авторами наряду с галангином, кемпферолом и кверцетином [259].

По мнению экспертов, широкий спектр видов фармакологического действия позволяет предположить, что дитерпены лабданового типа могут выражено влиять на функцию иммунной системы и воспалительные реакции. Многие лабдановые дитерпены обладают антимикробными, энзимными и эндокринными свойствами, а также проявляют выраженное действие в отношении раковых клеток, демонстрируя антипролиферативную и цитотоксическую активность [80]. Однако в описываемом исследовании соединения №№ 12.1. и 12.2. [20] не продемонстрировали заметной цитотокси-

ческой активности в отношении линий раковых клеток HeLa и HepG2 с $IC_{50} > 50$ мкг/мл⁻¹ [259].

4. Применение *Alpinia officinarum* в современной мировой медико-фармацевтической практике

По официальным данным (утверждено Комиссией Е), а. лекарственная обладает спазмолитическими, противовоспалительными и антибактериальными свойствами; показаниями к применению корневища являются диспептические жалобы и потеря аппетита [147]. В соответствии с официальным врачебным справочником «PDR for Herbal Medicines», к недоказанным показаниям к использованию (из народной медицины) относятся: синдром Ремхельда (боли в верхней части живота комплексного типа), вялое пищеварение, а также заболевания печени и желчного пузыря (основные), лихорадка и простуда, кашель/ бронхит, склонность к инфекциям и воспалению в области ротовой полости и глотки (дополнительные); в современной китайской медицине препараты а. лекарственной применяют при болях, особенно в желудке [104, 147].

Во многих европейских странах настойка или порошок корневищ калгана лекарственного входят в состав желудочных и аппетитных капель и сборов, тонизирующих желудок [39]. Различные извлечения (спиртовые, водные, чай) корневищ а. лекарственной используются при потере аппетита, отсутствии желудочного сока, при недостатке ферментов в кишечнике и при застое в желчном пузыре, лечит импотенцию [1].

В частности, сообщается, что в западно-европейской медицине малый галангал применяется в виде чая: 2 ч. ложки нарезанного корневища на 1 стакан кипятка, настаивают 5 мин, процеживают и пьют без сахара в теплом виде небольшими глотками 3 раза в день за полчаса до еды. Чай рекомендуется при потере аппетита, ахилии, атонии желчного пузыря [11].

В современной фитотерапии (с учетом сведений об антиоксидантном, тонизирующем, иммуномодулирующем, положительном гонадотропном, анаболическом действии) малый галангал (синоним а. лекарственной), как и другие представители сем. Имбирных (имбирь, куркума), назначают в сочетании с разными ингредиентами «холодным натурам», к которым относится подавляющее большинство больных рассеянным склерозом [3] и онкологических больных [37].

По О.Д. Барнаулову (2015), галангал показан при болезнях печени и геморрое. С вином способствует набору массы тела, «к чему стремятся гипотрофичные девушки и женщины с хорошо просматриваемыми ключицами, ребрами». Помимо этого, в сочетании с адаптогенами и тониками может рассматриваться как конституциональное средство для астеников, гипотоников, гипотрофиков, часто и длительно болеющих людей, пациентов с проблемами в репродуктивной сфере [3].

Обобщенные представления о возможности применения а. лекарственной в современной (первая декада XXI века) медико-фармацевтической практике были представлены Д. Дюком (Duke J.A.) в Справочнике лекарственных растений (Handbook of Medicinal Herbs) [81], а также в Справочнике медицинских специй (CRC handbook of medicinal spices) [83] (табл. 4).

По более поздним данным [207], корневища а. лекарственной относятся к ароматическим, желудочным, стимулирующим и ветрогонным средствам; используются для облегчения метеоризма, улучшения пищеварения и предотвращения рвоты из-за неперевариваемой пищи, а также помогают уменьшить полиурию при диабете [207]. По данным G.Das с соав. (2020), малый галангал используется в составе растительных лекарственных препаратов для лечения геморроя, нарушений менструального цикла, воспалительных заболеваний разнообразного генеза и локализации, а также при дискомфорте в абдоминальной области [75].

Официальными лекарственными формами (по PDR) являются: измельченное корневище, порошок и другие галеновые препараты для перорального применения. Суточная доза – 4 г корневища. Для приготовления настоя 0,5–1 г измельченного сырья заливают кипятком и через 10 мин процеживают; принимают по 1 стакану за 30 мин до еды [147]. По данным [81, 83], измельченное корневище следует заваривать в чашке в дозе 0,5–1 г корневища на 1 чашку (от 1 до 4 раз в день) [93, 104] или применять порошок корневища в разовой дозе 0,5–1,5 г [152], по другим данным – 0,62–1,25 г [165]. Настойку следует применять в разовой дозе 1–2 г [152] или 1,5–2 г несколько раз в день [165], по другим данным – в суточной дозе 2–4 г [58].

5. Оценка безопасности а. лекарственной: потенциальная токсичность, противопоказания к применению, побочные виды действия

Таблица 4

Показания к применению а. лекарственной в алфавитном порядке (по [81])

№ п/п	Показания к применению	Доказательная база	№ п/п	Показания к применению	Доказательная база
1	Аденопатия	f; HNB; MAD	25	Лихорадка	2; DAA; GMH; PHR; PH2
2	Аменорея	f; MAD	26	Малярия	f; EFS
3	Анемия	f; MAD	27	Метеоризм	f; EFS; MAD; PNC
4	Анорексия	2; DAA; КОМ; MAD; PH2	28	Мочекаменная болезнь	f; MAD
5	Бактериальные поражения	1; КОМ; PH2	29	Опухоли, злокачественные опухоли	1; PNC
6	Боль – болевой синдром	f; PH2	30	Отеки, припухлости	f; HNB
7	Боль в горле	f; DEP	31	Полиурия	f; DEP
8	Боль в желудке и животе	f; DAA; MAD; PH2	32	Простудные заболевания	2; PHR; PH2
9	Бронхит	2; PHR; PH2	33	Пулмоноз – болезни органов дыхания	f; MAD
10	Веснушки	f; DEP	34	Ревматизм	f; MAD
11	Воспалительные заболевания	2; КОМ; PHR; PH2	35	Синдром Ремхельда – совокупность симптомов, характерных для нарушения работы сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.	f; PH2
12	Галитоз (неприятный запах изо рта)	f; DEP	36	Синкопа – обмороки, приступы кратковременной утраты сознания, обусловленные временным нарушением мозгового кровотока	f; DAA; HNB
13	Гастрит	f; GMH	37	Стоматит	2; PHR; PH2
14	Гепатоз – невоспалительные заболевания печени, вызванные экзогенными или наследственными факторами	2; DAA; PHR; PH2	38	Судороги	2; КОМ; PH2
15	Головокружения	f; HNB	39	Тошнота, морская болезнь	f; DAA; GMH; MAD
16	Диарея	f; DAA; MAD	40	Рак	1; JLH; PNC
17	Дисменорея	f; DAA; HNB; MAD	41	Рак мочевого пузыря	f; JLH
18	Диспепсия	2; DAA; GMH; КОМ; PH2	42	Рак полового члена	f; JLH
19	Желчекаменная болезнь	f; MAD	43	Рвота	f; GMH
20	Зубная боль	f; DAA; HNB	44	Фарингит	2; PHR; PH2
21	Инфекции	f; PH2	45	Холера	f; DAA
22	Ипохондрия	f; DAA	46	Холецистит	2; MAD; PHR; PH2
23	Катар	f; GMH	47	Энтерит	f; DAA; PH2
24	Колики	f; PHR	48	Язвы	1; PNC

5.1. Официальные данные по безопасности

Корневище и экстракт альпинии традиционно считаются безопасными средствами, поскольку не одну сотню лет используются для лечения различных заболеваний в Китае [61, 145, 218]. По официальным данным (утвержденным Комиссией Е), а. лекарственная не несет рисков для здоровья или побочных эффектов при правильном употреблении назначенных терапевтических доз [104, 147], а опасные или побочные эффекты для надлежащих терапевтических дозировок не зарегистрированы [81, 83].

5.2. Потенциальная токсичность

По Д. Дюку (2002, 2003, 2006), корневище а. лекарственной и все извлечения из него относятся к 1 классу токсичности (не токсичны) [81, 83, 172].

Более современное исследование острой и субхронической токсичности экстракта (95 % этанол) корневищ а. лекарственной было выполнено группой исследователей из Саудовской Аравии и Египта перед проведением экспериментального изучения противоопухолевой активности этого экстракта. Статистическая оценка результатов была проведена в полном объеме [44].

Экспериментальное исследование выполнялось на мышах швейцарского альбиноса обоего пола (35–38 г), приобретенных в виварии Университета Алазахар (Каир, Египет). Животных содержали в полипропиленовых клетках в стандартных условиях окружающей среды [187].

10 г предварительно приготовленного [44] высушенного спиртового экстракта корневищ растворяли в свежей дистиллированной воде с использованием эмульгатора Tween 80

по [85], затем вводили крысам перорально [44].

Среднюю летальную дозу спиртового экстракта *A. officinarum* для перорального применения (LD_{50}) определяли по [64]. Исследуемый экстракт оценивался в дозе 4000 мг/кг. При этом не было отмечено никаких признаков токсичности или смерти животных в течение 24 часов [44]. Поэтому экстракт был отнесен к безопасным средствам для использования человеком [44, 187].

Для исследования субхронической токсичности [44] использовали спиртовой экстракт в дозе 400 мг/кг, который вводили перорально в течение 35 дней, $n = 10$ и оценивали побочные эффекты на функции печени и почек по [85]. В сыворотке определяли печеночные ферменты, а также мочевины и креатинин в качестве показателя почечной функции по [85].

Изучение субхронической токсичности также показало отсутствие токсичности исследуемого экстракта корневищ [44]. Вводимая суточная терапевтическая доза (400 мг/кг) не показала каких-либо изменений маркеров функции печени и почек (табл. 5). Это означает, что растительный экстракт не является ни гепатотоксичным, ни нефротоксичным [204].

5.3. Противопоказания

По некоторым источникам противопоказаний к применению малого галангала нет [39]. По другим данным, корневище и препараты из него не рекомендуется применять при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, при пептическом эзофагите, неспецифическом язвенном колите, дивертикулезе толстой кишки [1], атонических запорах [13]. В отношении использования при беременности данные противоречивы: от полного запрета [1] до указаний на безвредность [81]. По аюрведическим представлениям, не рекомендуется беременным в больших дозах [15].

Спиртовую настойку малого галангала нельзя употреблять при беременности, а также детям и людям, склонным к алкоголизму [13].

Препараты могут понижать проницаемость капилляров и приводить к сужению сосудов, поэтому в больших дозах противопоказаны при гипертонии и при высоких показателях протромбинового индекса [13].

В ТКМ применение лекарств из а. лекарственной противопоказано при болях в эпигастриальной области, вызванных избытком Огня в Печени и Желудке, и рвоте из-за Огня в Печени и Желудке [7, 8].

Таблица 5

Влияние экстракта корневища *A. officinarum* на маркеры печени и почек [44]

Параметр	Контроль	Экстракт
ALT (U/L)	59,15 ± 1,30	58,21 ± 1,10
AST (U/L)	48,60 ± 1,20	47,91 ± 1,30
Общий билирубин (мг/дл)	1,70 ± 0,60	1,69 ± 0,20
Общий белок (г/дл)	8,70 ± 0,80	8,50 ± 0,50
Альбумин (г/дл)	3,90 ± 0,30	3,80 ± 0,40
Мочевина (мг/дл)	37,66 ± 1,40	36,53 ± 1,50
Креатинин (мг/дл)	0,49 ± 0,60	0,50 ± 0,50

5.4. Побочные реакции и передозировка

Значительная передозировка китайским калганом может спровоцировать резкие боли в животе [13] диарею, тошноту [1] и рвоту [1, 13].

5.5. Меры предосторожности, связанные с отсутствием отечественной нормативной документации на сырье

Несмотря на то, что отечественная нормативная документация на сырье а. лекарственной пока отсутствует, опыт длительного безопасного пищевого и традиционного медицинского применения, а также результаты экспериментальных исследований позволяют использовать корневища а. лекарственной и их экстракты в качестве ингредиентов ЛС, БАД и СПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастающий интерес к экспериментальному и клиническому изучению а. лекарственной со стороны мирового научного сообщества обусловлен значительным объемом накопленного этноботанического и этнофармакологического материала. Учитывая длительный опыт безопасного традиционного применения, а также практически доскональную фитохимическую изученность а. лекарственной и наличие достоверных результатов доклинических и клинических исследований [75], целесообразно принять во внимание мнение международного экспертного сообщества о высоком нутрицевтическом потенциале и хороших перспективах широкого применения этого растения в мировой медикофармацевтической практике.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное информационно-аналитическое исследование позволило установить доказанную эффективность и безопасность экстрактов корневищ а. лекарственной, что подтверждается многовековым пищевым использованием и успешным применением растения, как в традиционной медицине разных

стран, так и в современной мировой медико-фармацевтической практике.

2. Выявлены работы, описывающие механизмы действия БАВ а. лекарственной, а также процессы, обуславливающие противоопухолевый и некоторые другие установленные биологические эффекты. Токсические эффекты не обнаружены.

3. Наряду с высокой эффективностью некоторые изученные БАВ проявляют селективность, что позволяет считать их перспективными источниками для создания натуральных ЛС, БАД к пище и СПП.

4. Основными группами БАВ, ответственными за широкий спектр фармакотерапевтического действия корневищ а. лекарственной, можно считать фенолы (флавоноиды, ДАГ, фенилпропаноиды), терпены, фитостерины и аддукты ДАГ-терпеновой природы.

5. Фенольная фракция, полученная с помощью различных растворителей, как и отдельные БАВ, включая аддукты ДАГ и терпенов, проявляют выраженное антипролиферативное, антиоксидантное, противовоспалительное, противовирусное, нейропротективное, антиостеопоротическое, противоязвенное, антигиперлипидемическое действие.

6. Терпены (в том числе дитерпены), в основном, ответственны за противомикробное, противовоспалительное, антипролиферативное, противовирусное действие.

7. Полученные результаты свидетельствуют о высоком нутрицевтическом потенциале и хороших перспективах применения малого галангала в мировой медикофармацевтической практике в качестве источника ЛС, БАД и СПП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альпиния официналис – *Alpinia officinalis*, альпиния лекарственная // Справочник по гомеопатии [Электронный ресурс]. – Доступ: <http://med.niv.ru/doc/dictionary/homeopathy/fc/slovar-192-2.htm> (по состоянию на 29.04.2020)
2. Амасиаци, А. Ненужное для неучей / А. Амасиаци. – М.: Наука, 1990. – Т.13. – 880 с.
3. Барнаулов, О.Д. Лекарственные свойства пряностей. 2-е изд. перераб. и доп. / О.Д. Барнаулов. – Саб.: Информ-Навигатор, 2015. – 288 с.
4. Лекарственные свойства пряностей / О.Д. Барнаулов, М.Л. Поспелова, С.О. Барнаулова, А.С. Бенхаммади. – СПб.: Изд-во Фонда русской поэзии, 2001. – 240 с.
5. Белодубровская, Г.А. Номенклатура гомеопатических средств: Методич. пособие / Г.А. Белодубровская, Е.В. Зданевич; Под общ. ред. проф. К.Ф. Блиновой. – СПб.: СПГХФА, 1996. – 32 с.
6. Белодубровская, Г.А. Номенклатура лекарственных растений, используемых в гомеопатии: Методич. Пособие / Г.А. Белодубровская, Е.В. Жохова. – СПб.: СПБХФА, 1998. – 59 с.
7. Белоусов, П.В. Корневище альпинии лекарственной – *Rhizoma Alpiniae Officinarum* / П.В. Белоусов // Иллюстрированный атлас лекарств китайской медицины: лекарства, прогревающие внутренние органы [Электронный ресурс]. – Доступ: <http://belousov.kz/atlas/124.html> (по состоянию на 28.04.2020)
8. Белоусов, П. В. Основы китайской фитотерапии / П.В. Белоусов, А.В. Чемерис. – Алматы, 2010. – 198 с.
9. Значение химических свойств оксида азота для лечения онкологических заболеваний / Д.А. Винк, Й. Водовоз, Дж.А. Кук [и др.] // Биохимия. – 1998. – Вып.7. – С.948–957.
10. Виноградов, Н.А. Многоликая окись азота / Н.А. Виноградов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – №2. – С.6–11.
11. Галанга // Справочник по гомеопатии [Электронный ресурс]. – Доступ: https://homeopathy.academic.ru/1222/Галанга_-_Galanga%2C_Альпиния_лекарственная (по состоянию на 15.02.2020)
12. Галанга // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: в 86 т. (82 т., 4 доп.). – СПб., 1890–1907. – Т. 7А (14): Выговский – Гальбан. – 1892. – 952 с. (С. 887).
13. Галанга // Энциклопедия пряностей [Электронный ресурс]. – Доступ: http://www.trapeza.tv/enc/enc_list.php?enc=28 (по состоянию на 10.02.2020)
14. Государственный реестр лекарственных средств (VII ежегодное периодическое издание). – М.: Техническая книга, 2002. – 1301 с.
15. Грищук, Н.А. Мир пряностей и специй / Н.А. Грищук. – Луцк: Друкмаркет, 2010. – 192 с.
16. Губанов, И.А. Лекарственные растения и грибы, используемые в гомеопатии. Краткий справочник / И.А. Губанов, А.В. Патудин, А.М. Рабинович. – М.: Гомеопатический центр, 1995. – 112 с.
17. Дудченко, Л.Г. Пряно-ароматические и пряно-вкусовые растения: Справочник / отв. ред. К. М. Сытник (АН Украинской ССР) / Л.Г. Дудченко, А.С. Козьяков, В.В. Кривенко. – К.: Наукова думка, 1989. – 304 с. – (Галант. – С.28–49).
18. Лекарственные растения, используемые в гомеопатии, и отечественная сырьевая база для производства гомеопатических лекарственных средств / Т.Л. Киселева, А.А. Карпеев, И.А. Самылина, А.В. Нефедова // В кн. Гомеопатическая фармация: введение и руководство / сост. Киселева Т.Л., Карпеев А.А. – М.: Изд-во ФНКЭЦ ТМДЛ Росздрава, 2005. – С.228–438.
19. Киселева, Т.Л. Альпиния лекарственная (*Alpinia officinarum*) в традиционной медицине и современной медико-фармацевтической практике. Публикация 1: ботаническая характеристика, синонимика, особенности заготовки сырья, пищевое применение / Т.Л. Киселева, Н.В. Колман // Традиционная медицина. – 2020. – № 2 (61). – С.20–35.
20. Киселева, Т.Л. Альпиния лекарственная (*Alpinia officinarum*) в традиционной медицине и современной медико-фармацевтической практике. Публикация 2: химический состав и биологически активные вещества, обуславливающие фармакотерапевтическое действие / Т.Л. Киселева, Н.В. Колман // Традиционная медицина. – 2020. – № 3 (62). – С.15–32.
21. Киселева, Т.Л. Номенклатура производящих растений и сырья для производства гомеопатических лекарственных средств в России. Справочное пособие / Т.Л. Киселева, Е.В. Цветаева. – М.: Изд-во НПП традиционной медицины и гомеопатии МЗ РФ, 2002. – 124 с.

22. Лад, В. Травы и специи / В. Лад, Д. Фроули; Пер. с англ. - М.: Саттва, 2000. - 304 с.
23. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е.Б. Манухина, Х.Ф. Дауни, Р.Т. Маллет, И.Ю. Мальшев // Вестник Рос. АМН. - 2007. - №2. - С.25-33.
24. МЗ и МП РФ: Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении / Приказ от 29.11.95 г. № 335.
25. Миконенко, А.Б. Фитотерапия в традиционной китайской медицине / А.Б. Миконенко. - М.: Профит Стайл, 2010. - 304 с.
26. Одо из Мена. О свойствах трав (перевод с латинского и комментарии Ю.Ф.Шульца) / Одо из Мена; Под общ. ред. В.Н. Терновского. - М.: Медицина, 1976. - 272 с.
27. О' Коннел, Дж. Энциклопедия специй. От аниса до шафрана / Дж. О' Коннел; Пер. с англ. Е.Н.Кручины. - М.: Эксмо, 2018. - 352 с.
28. Похлебкин, В.В. Калган / В.В. Похлебкин // В кн.: Большая энциклопедия кулинарного искусства. - М.: Издательство: Центрполиграф, 2009. - 975 с.
29. Похлебкин, В.В. Все о пряностях / В.В. Похлебкин. - М.: ЗАО Центрполиграф, 2010. - 207 с.
30. Похлебкин, В.В. Пряности / В.В. Похлебкин // В кн.: Кулинарный словарь. - М.: Изд-во «Э», 2015. - 456 с.
31. Похлебкин, В.В. Кулинарный словарь / В.В. Похлебкин. - М.: Изд-во «Э», 2015. - 456 с.
32. Похлебкин, В.В. Большая кулинарная книга / В.В. Похлебкин. - М.: Изд-во «Э», 2017. - 992 с.
33. Сайфутдинов, Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор) / Р.Г. Сайфутдинов // Вестник современной клинической медицины. - 2009. - №3. - С. 48-53.
34. Сы, Х. Основы китайской медицины / Х. Сы, Л. Лузина, Ц. Сы. - М.: Медицина, 2009. - 660 с.
35. Упур, Х. Секреты китайской медицины / Х. Упур, В.Г. Начатой. - СПб: Изд-во им. А.С. Суворина, 1992. - 204 с.
36. Хэлперн, М. Уроки на пути аюрведы / М. Хэлперн; Пер. с англ. - М.: Саттва, 2017. - 256 с.
37. Чойжинимаева, С.Г. Тибетские рецепты здоровья и долголетия / С.Г. Чойжинимаева. - М.: Издательство Эксмо, 2017. - 384 с.
38. Шедо, А. Пряности / А. Шедо, И. Крейча. - Братислава, 1985. - 252 с.
39. Шретер, А.И. Природное сырье китайской медицины. Т. 1 / А.И. Шретер, Б.Г. Валентинов, Э.М. Наумова. - М.: «Теревинф», 2004. - 506 с.
40. Шубин, В.Е. Исследование методом ЭПР образования окиси азота при восстановлении нитрофуранов и нитроимидазолов. I. Растворы гемоглобина / В.Е. Шубин, З.В. Куроптева // *Studia biophysica*. - 1983. - Vol. 97. - №2. - P.157-164.
41. Stored-product insects in botanical warehouses / A.Y. Abdelghany, S.S. Awadalla, N.F. Abdel-Baky [et al.] // *J. Stored Prod. Res.* - 2010; 46: 93-97.
42. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident / N.S. Abraham, H.B. El-Serag, C. Hartman [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2007; 25: 913-924.
43. A review on the ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology of *Alpinia officinarum* Hance / I.B. Abubakar, I. Malami, Y. Yahaya, S.M. Sule // *J. Ethnopharmacol.* - 2018; 224: 45-62.
44. Analysis of *Alpinia officinarum* Hance, chemically and biologically / F.A. Alasmay, E.A. Assirey, R.M. El-Meligy [et al.] // *Saudi Pharm J.* - 2019 Dec; 27(8): 1107-1112. Published online 2019 Sep 25.
45. Structural features, kinetics and SAR study of radical scavenging and antioxidant activities of phenolic and anilinic compounds / H.M. Ali, A. Abo-Shady, H.A. Sharaf Eldeen [et al.] // *Chem. Cent. J.* - 2013; 7: 53.
46. Blepharocalyxins C-E: three novel antiproliferative diarylheptanoids from the seeds of *Alpinia blepharocalyx* / M.S. Ali, Y. Tezuka, A.H. Banskota, S. Kadota // *Tetrahedron letters*. - 2000; 41(31): 5903-5907.
47. *Alpinia officinarum* // Wikipedia [Электронный ресурс на англ. яз.]. - Доступ: https://en.wikipedia.org/wiki/Alpinia_officinarum (по состоянию на 25.01.2020).
48. Altman, R.D. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis / R.D. Altman, K.C. Marcussen // *Arthritis Rheuma*. - 2001; 44: 2531-2538.
49. Diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* and their anticancer activity / N. An, Z.M. Zou, Z. Tian [et al.] // *Fitoterapia*. - 2008; 79: 27-31.
50. Anand David, A.V. Overviews of Biological importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid / A.V. Anand David, R. Arulmoli, S. Parasuraman // *Pharmacogn. Rev.* - 2016; 10: 84-89.
51. Aruoma, O.I. Assessment of potential prooxidant and antioxidant actions / O.I. Aruoma // *J. Amer. Oil Chem. Society*. - 1996; 73(12): 1617-1625.
52. Novel Compounds with new Anti-Ulcerogenic Activity from *Convolvulus pilosellifolius* using Bio-Guided Fractionation / S.A. Awaad, A. Al-Refaeie, R.M. El-Meligy [et al.] // *Phytother. Res.* 2016;30:2060-2064.
53. Quantitative and qualitative analysis for Standardization of *Euphorbia cuneata* Vahl / S.A. Awaad, M.R. Alothman, Y.M. Zain [et al.] // *Saudi Pharmaceut. J.* - 2018; 25: 1175-1178.
54. Awang, D. Ginger / D. Awang // *Can Pharm J.* 1992;125:309-311.
55. Basri, A.M. A review on the pharmacological activities and phytochemicals of *Alpinia officinarum* (Galangal) extracts derived from bioassay-guided fractionation and isolation / A.M. Basri, H. Taha, N. Ahmad // *Pharmacogn. Rev.* - 2017; 11(21): 43-56.
56. Baumann, J. Prostaglandin synthetase inhibiting O₂-radical scavenging properties of some flavonoids and related phenolic compounds / J. Baumann, G. Wurn, F.V. Bruchlausen // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* - 1979; 308: 27-32.
57. Antioxidant and structure-activity relationships (SARs) of some phenolic and anilinic compounds / E. Bendary, R.R. Francis, H.M. Ali [et al.] // *Ann Agric Sci.* - 2013; 58: 173-181.
58. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines, American Botanical Council, Austin, TX and Integrative Medicine Communications / M. Blumenthal [et al.]; Eds. - Boston, MA, 1998.
59. Bown, D. The Royal Horticultural Society Encyclopedia of Herbs and Their Uses / D. Bown. - London: Dorling Kindersley Limited, 1995. - 424 p.
60. Brewer, M.S. Natural antioxidants: Sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications / M.S. Brewer // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* - 2011; 10: 221-247.
61. Bu, X. Chemical study of *Alpinia officinarum* / X. Bu, G. Xiao, L. Gu // *Zhong Yao Cai.* - 2000; 23: 84-87.

62. Byler, K.G. In-silico screening for anti-Zika virus phytochemicals / K.G. Byler, I.V. Ogungbe, W.N. // *J. Mol. Graph. Model.* – 2016; 69: 78–91.
63. Galangin inhibits cell invasion by suppressing the epithelial-mesenchymal transition and inducing apoptosis in renal cell carcinoma / J. Cao, H. Wang, F. Chen [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2016; 13: 4238–4244.
64. Carocho, M. The role of phenolic compounds in the fight against cancer – a review / M. Carocho, I.C.F.R. Ferreira // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2013; 13: 1236–1258.
65. Chang, C.L. Phytochemical Composition, Antioxidant Activity, and Neuroprotective Effect of Terminalia chebula Retzius Extracts / C.L. Chang, C.S. Lin // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2012; 2012:125247.
66. Chang, C.L. Phytochemical characteristics, free radical scavenging activities, and neuroprotection of five medicinal plant extracts / C.L. Chang, C.S. Lin, G.H. Lai // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2012; 984295. – Published online 2011 Aug. 10.; 2012 Article ID 984295, 8 p.
67. Clemett, D. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* / D. Clemett, C.M. Spencer. – 2006; 60: 379–411.
68. CN104138368A. Preparation method and cancer treatment effect of rhizome *Alpinia officinarum* aboveground part AO-95; 12 November. – 2014.
69. Protective effects of methyl gallate on H₂O₂-induced apoptosis in PC12 cells / J.A. Crispo, M. Piché, D.R. Ansell [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2010; 393(4): 773–778.
70. Crouzet, J. Glycosidically bound volatiles in plants / J. Crouzet, D. Chassagne // In: Ikan R., editor. *Naturally Occurring Glycosides.* – Chichester, England: John Wiley and Sons Ltd, 1999. – P.225–274.
71. Salvianolic acid B prevents bone loss in prednisone-treated rats through stimulation of osteogenesis and bone marrow angiogenesis / L. Cui, T. Li, Y. Liu [et al.] – *PLoS One.* 2012;7:e34647.
72. Culpeper Nicolas. *Complete Herbal (1653)* / Nicolas Culpeper. – Wordsworth, 1995. – P.313–314.
73. Aggregation of *Staphylococcus aureus* following treatment with the antibacterial flavonol galangin / T.P.T. Cushnie, V.E.S. Hamilton, D.G. Chapman [et al.] // *J. Appl. Microbiol.* – 2007; 103: 1562–1567.
74. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk / K.N. Danforth, S.S. Tworoger, J.L. Hecht [et al.] // *Br J Cancer.* 2007;96:151–156.
75. Galangal, the multipotent super spices: A comprehensive review / G. Das, J.K. Patra, S. Gonçalves [et al.] // *Trends in Food Science and Technology.* – 2020; 101: 50–62. (2020).
76. Das, K. Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: Current methods and future trends / K. Das, R.K. Tiwari, D.K. Shrivastava // *J. Med. Plants Res.* – 2010; 4: 104–111.
77. Deng, Y.F. Determination of the content of galangin in *Alpinia officinarum* Hance harvested in different months by RP-HPLC / Y.F. Deng, L.N. Feng, H. Luo // *Chin. Pharm. J.* – 2010; 45: 1593–1596.
78. Di Rosa, M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine / M. Di Rosa, J.P. Giroud, D.A. Willoughby // *J. Pathol.* – 1971; 104: 15–29.
79. Ding, W. The main stratagems and technology for stored product pest control in ancient China / W. Ding, H. Liu, L.S. Li // *J. Southwest Agric. Univ.* – 2000; 22: 335–338.
80. Diterpenes labdane // *Big Chemical Encyclopedia: chemical substances, components, reactions, process design* [Электронный ресурс на англ. яз.]. – Доступ: https://chempedia.info/info/labdane_diterpenes/ (по состоянию на 13.03.2020)
81. Duke, J.A. *Handbook of Medicinal Herbs* / J.A. Duke. – Boca Raton-London-New York-Washington: CRC Press, 2002. – 896 p.
82. Duke, J.A. *Medicinal Plants of China*, 2 vols. / J.A. Duke, E.S. Ayensu. – Reference Publications, Algonac, MI, 1985.
83. *CRC handbook of medicinal spices* / J.A. Duke, M.J. Bogenschutz-Godwin, J. duCellier [et al.] – Boca Raton-London-New York-Washington, D.C.: CRC Press, 2003. – 333 p.
84. Resveratrol supplementation preserves long bone mass, microstructure, and strength in hindlimb-suspended old male rats / S.M. Durbin, J.R. Jackson, M.J. Ryan [et al.] // *J Bone Min Metab.* – 2014; 32: 38–47.
85. Prophylactic and curative anti-ulcerogenic activity and the possible mechanisms of action of some desert plants / R.M. El-Meligy, A.S. Awaad, G.A. Soliman [et al.] // *Saudi Pharmaceut. J.* – 2017; 25: 387–396.
86. The interaction of flavonoids with membranes: potential determinant of flavonoid antioxidant effects / A.G. Erlejan, S.V. Verstraeten, C.G. Fraga, P.I. Oteiza // *Free Radic. Res.* – 2004; 38: 1311–1320.
87. Study on anti-obese and hypolipidemic effects of total flavonoids from *Alpinia officinarum* Hance in rats with nutritive obesity combined with hyperlipidemia / Y.J. Fang, D.Z. Xia, S.W. Wang, S.S. Ji // *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy.* – 2015; 30(8), 2907–2910.
88. Chemopreventive mechanisms of galangin against hepatocellular carcinoma: A review / D.Y. Fang, Z.M. Xiong, J.M. Xu [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2019; 109: 2054–2061.
89. Icarin protects against glucocorticoid-induced osteoporosis in vitro and prevents glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis in vivo / R. Feng, L. Feng, Z. Yuan [et al.] // *Cell Biochem Biophys.* 2013;67:189–197.
90. Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1 / Y.L. Feng, X.L. Tang // *Chem Biol Interact.* 2014;207:26–31.
91. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF / R. Fischer, O. Maier // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. 2015 610813.
92. Flannery, M. *Avicenna* / M. Flannery // *Britannica* [Электронный ресурс на англ. языке]. – Доступ: <https://www.britannica.com/biography/Avicenna> (по состоянию на 01.08.2020)
93. *PDR for Herbal Medicine*, 1st ed. / T. Fleming [et al.] – Medical Economics Co., Montvale, NJ, 1998.
94. Gass, M. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview / M. Gass, B. Dawson-Hughes // *Am. J. Med.* – 2006; 119:S3–S11.
95. Epicalyxin F and calyxin I: two novel antiproliferative diarylheptanoids from the seeds of *Alpinia blepharocalyx* / M.B. Gewali, Y. Tezuka, A.H. Banskota [et al.] // *Organic letters* 1999; 1(11): 1733–1736.
96. In vitro antioxidant activity of *Tectona grandis* Linn / M. Ghaisas, V. Navghare, A. Takawale [et al.] // *Pharmacol. Online.* – 2008; 3: 296–305.

97. GHP (German Homoeopathic Pharmacopoeia); 5th ed. issued in 2001. - Deutscher Apotheker Verlag / Ad-Ex Translation Ltd, Medpharm Scientific Publishers, London: CRC Press, 2003. - 1772 p. - ISBN 3-88763-095-5
98. Ghil, S. Antiproliferative activity of *Alpinia officinarum* extract in the human breast cancer cell line MCF-7 / S. Ghil // *Mol. Med. Rep.* - 2013; 7: 1288-1292.
99. Ghosh, S. *Alpinia*: The gold mine of future therapeutics / S. Ghosh, L. Rangan // *3 Biotech.* 2013;3:173.
100. Effects and possible mechanisms of *Alpinia officinarum* ethanol extract on indomethacin-induced gastric injury in rats / J. Gong, Zh. Zhang, X. Zhang [et al.] // *Pharmaceutical Biology.* - 2018; 56: 1, 294-301.
101. Effect of growth hormone therapy on nitric oxide formation in cystic fibrosis patients / C. Grasemann, F. Ratjen, D. Schnabel [et al.] // *Eur. Respir J.* - 2008. - Vol.31. - P.815-821.
102. Grieve, M. *A Modern Herbal* / M. Grieve. - New York: Hafner Press, 1931; Dover reprint, 2 vols, 1st reprinted 1971, Dover, New York
103. Gröblacher, B. Compounds of *Alpinia katsumadai* as potential efflux inhibitors in *Mycobacterium Smegmatis* / B. Gröblacher, O. Kunert, F. Bucar // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2012; 20(8): 2701-2706.
104. PDR for Herbal Medicines, 2nd ed. / J. Gruenwald [et al.]. - Medical Economics Co., Montvale, NJ, 2000.
105. Double directional adjusting estrogenic effect of naringin from *Rhizoma drynariae* (Gusuibu) / D. Guo, J. Wang, X. Wang [et al.] // *J Ethnopharmacol.* 2011;138:451-457.
106. Galangin, a flavonol derived from rhizoma *Alpiniae officinarum* inhibits acetylcholinesterase activity in vitro / A.J. Guo, H.Q. Xie, R.C. Choi [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* - 2010; 187: 246-248.
107. Galangin induces human colon cancer cell death via the mitochondrial dysfunction and caspase-dependent pathway / T.K. Ha, M.E. Kim, J.H. Yoon [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* - 2013; 238: 1047-1054.
108. The Effects of Aqueous Extract of *Alpinia Galangal* on Gastric Cancer Cells (AGS) and L929 Cells in Vitro / M.-A.-R. Hadjzadeh, H. Ghanbari, Z. Keshavarzi, J. Tavakol-Afshari // *Iran. J. Cancer Prev.* - 2014; 7: 142-146.
109. Halliwell, B. A super way to kill cancer cells? / B. Halliwell // *Nature Medicine* // 2000; 6(10): 1105-1106.
110. Halliwell, B. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview / B. Halliwell, J.M. Gutteridge // *Methods in Enzymology.* - 1990; 186: 1-85.
111. Han, M. Quercetin suppresses the migration and invasion in human colon cancer Caco-2 cells through regulating toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B pathway / M. Han, Y. Song, X. Zhang // *Pharmacogn. Mag.* - 2016; 12(Suppl 2): 237-244.
112. Neurotransmitter metabolic enzymes and antioxidant status on Alzheimer's disease induced mice treated with *Alpinia galanga* (L.) / J.C. Hanish Singh, V. Alagarsamy, S. Sathesh Kumar, Y. Narsimha Reddy // *Willd. Phytother. Res.* - 2011; 25: 1061-1067.
113. Flavonoids protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative-stress-induced death / A. Hanneken, F.F. Lin, J. Johnson, P. Maher // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 3164-3177.
114. Harirforoosh, S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications / S. Harirforoosh, W. Asghar, F. Jamali // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014; 16:821-847.
115. Hartwell, J.L. *Plants Used Against Cancer: A Survey* / J.L. Hartwell, Quarterman Publications, Inc., Lawrence, MA, 1982. (reprinted from 11 different issues of *Lloydia*)
116. Homeoden-Heel. *Catalogus, Baden-Baden: Simile-Gent*, 1998. - 204 p.
117. *Homoopathisches Arzneibuch.* - 1. Ausgabe 1978. - Gesatausgabe. - Diese Gesamtausgabe nach der Neufassung 1985 enthält die Teibände. HAB 1 1978, 1. Nachtrag 1981, 2. Nachtrag 1983, 3. Nachtrag 1985, 4. Nachtrag 1985. - Amtliche Ausgabe. - Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart Govi - Verlag GmbH, Frankfurt. - 928 s.
118. Isolates of *Alpinia officinarum* Hance as COX-2 inhibitors: Evidence from anti-inflammatory, antioxidant and molecular docking studies / V.S. Honmore, A.D. Kandhare, P.P. Kadam [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* - 2016; 33: 8-17.
119. Protective effects of myricitrin against osteoporosis via reducing reactive oxygen species and bone-resorbing cytokines / Q. Huang, B. Gao, L. Wang [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol.* - 2014; 280: 550-560.
120. Ginsenoside-Rb2 displays anti-osteoporosis effects through reducing oxidative damage and bone-resorbing cytokines during osteogenesis / Q. Huang, B. Gao, Q. Jie [et al.] // *Bone.* 2014; 66: 306-314.
121. 7-(4-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-4E-hepten-3-one, a Diarylheptanoid from *Alpinia officinarum*, Protects Neurons against Amyloid- β Induced Toxicity / X. Huang, G. Tang, Y. Liao [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* - 2016. Vol. 39, No. 12. - P. 1961-1967.
122. Antimicrobial effect by extracts of rhizome of *Alpinia officinarum* Hance may relate to its inhibition of beta-ketoacyl-ACP reductase / H. Huang, D. Wu, W.X. Tian [et al.] // *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* - 2008; 23: 362-368.
123. The natural flavonoid galangin inhibits osteoclastic bone destruction and osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B in collagen-induced arthritis and bone marrow-derived macrophages / J.E. Huh, I.T. Junq, J. Choi [et al.] // *Eur J Pharmacol.* 2013; 698: 57-66.
124. The effects of galangin on a mouse model of vitiligo induced by hydroquinone / S.X. Huo, X.M. Liu, C.H. Ge [et al.] // *Phytother. Res.* - 2014; 28: 1533-1538.
125. Essential oil composition and antimicrobial activities of two closely related species, *Alpinia mutica* Roxb. and *Alpinia latilabris* Ridl., from Peninsular Malaysia / H. Ibrahim, Y. Sivasothy, D.R. Syamsir [et al.] // *Scientific World J.* - 2014. - Vol. 2014: 430831.
126. Indian Council of Medical Research, *Medicinal Plants of India*, Vol. 1, Indian Council of Medical Research, Cambridge Printing Works, New Delhi, 1976.
127. Indian Council of Medical Research, *Medicinal Plants of India*, Vol. 2, Indian Council of Medical Research, Cambridge Printing Works, New Delhi, 1987.
128. Antitumour principles from *Alpinia galangal* / H. Itokawa, H. Morita, T. Sumitomo [et al.] // *Planta Med.* - 1987; 53: 32-33.
129. In vitro cytotoxicity of norviburtinal and isopinnatal from *Kigelia pinnata* against cancer cell lines / S.J. Jackson, P.J. Houghton, S. Retsas, A. Photiou // *Planta Med.* - 2000; 66: 758-761.

130. Ethacrynic acid analogues lacking the alpha, beta-unsaturated carbonyl unit – potential anti-metastatic drugs / R.F. Janser, R.K. Meka, Z.E. Bryant [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010; 20: 1848–1850.
131. Hydrogen peroxide-induced apoptosis in pc12 cells and the protective effect of puerarin / B. Jiang, J.H. Liu, Y.M. Bao, L.J. An // *Cell Biology International.* – 2003; 27(12): 1025–1031.
132. Anti-inflammatory effects of galangin on lipopolysaccharide-activated macrophages via ERK and NF-kappa B pathway regulation / Y.C. Jung, M.E. Kim, J.H. Yoon [et al.] // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 2014; 36: 426–432.
133. Diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* Cause Distinct but Overlapping Effects on the Translational of B Lymphoblastoid Cells / T. Kakegawa, S. Takase, E. Masubuchi, K. Yasukawa // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2014; Vol. 2014: 204797–204797.
134. Elastase release by stimulated neutrophils inhibited by flavonoids: importance of the catechol group / A. Kanashiro, J.C. Souza, L.M. Kabeya [et al.] // *Zeit Für Naturforschung.* 2007. C.62:357–361.
135. Osteoblastogenesis and osteoprotection enhanced by flavonolignan silibinin in osteoblasts and osteoclasts / J.L. Kim, S.W. Kang, M.K. Kang [et al.] // *J Cell Biochem.* 2012;113:247–259.
136. Localization and expression of inducible nitric oxide synthase in biopsies from patients with interstitial cystitis / L.R. Koskela, T. Thiel, I. Ehrén [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 180. – P.737–741.
137. LC–MS/MS analysis, antioxidant and anticholinergic properties of galanga (*Alpinia officinarum* Hance) rhizomes / L.P. Köse, I. Gülçin, A.C. Gören [et al.] // *Ind. Crops Prod.* – 2015; 74: 712–721.
138. Kumar, S. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview / S. Kumar, A.K. Pandey // *Scient. World J.* – 2013; Vol. 2013: 162750.
139. Laine, L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* / L. Laine. – 2001; 120: 594–606.
140. Lanas A, Baron JA, Sandler RS, Horgan K, Bolognese J, Oxenius B, Quan H, Watson D, Cook TJ, Schoen R, et al. Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial. *Gastroenterology.* 2007. – 132: 490–497.
141. Effect of sesaminol glucosides on β -amyloid-induced PC12 cell death through antioxidant mechanisms / S.Y. Lee, T.Y. Ha, D.J. Son [et al.] // *Neuroscience Research.* – 2005; 52(4): 330–341.
142. Lee, C.C. Cytotoxicity of plants from Malaysia and Thailand used traditionally to treat cancer / C.C. Lee, P. Houghton // *J. Ethnopharmacol.* – 2005; 100: 237–243.
143. Screening of medicinal plant extracts for antioxidant activity / S.E. Lee, H.J. Hwang, J.S. Ha [et al.] // *Life Sci.* – 2003; 73: 167–179.
144. Synergistic effects of the combination of galangin with gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / Y.S. Lee, O.H. Kang, J.G. Choi [et al.] // *J. Microbiol.* – 2008; 46: 283–288.
145. Anti-inflammatory, anti-nociceptive, and anti-psychiatric effects by the rhizomes of *Alpinia officinarum* on complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats / J. Lee, K.A. Kim, S. Jeong [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2009; 126: 258–264.
146. Effects of hydrogen peroxide (H₂O₂) on alkaline phosphatase activity and matrix mineralisation of odontoblast and osteoblast cell lines / D.H. Lee, B.S. Lim, Y.K. Lee, H.C. Yang // *Cell Biol Toxicol.* 2006; 22: 39–46.
147. Lesser Galangal – *Alpinia officinarum* // In book: *PDR for Herbal Medicines (Physicians Desk Reference for Herbal Medicines); 4th Edition* / by Thomson Healthcare (Author); published by Thomson Reuters, 2007. – 990 p. (P. 467–468).
148. Leung, P.C. Herbal treatment for osteoporosis: a current review / P.C. Leung, W.S. Siu // *J Tradit Complement Med.* 2013;3:82–87.
149. Li, B.H. Presence of fatty acid synthase inhibitors in the rhizome of *Alpinia officinarum* Hance / B.H. Li, W. Tian // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2003; 18: 349–356.
150. Lim T.K. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Modified Stems, Roots, Bulbs; Vol. 12* / T.K. Lim. – London: Springer, 2002. – P. 178.
151. Antihyperlipidemic bioactivity of *Alpinia officinarum* (Hance) Farw Zingiberaceae can be attributed to the coexistence of curcumin, polyphenolics, dietary fibers and phytosterols / L.Y. Lin, C.C. Peng, X.Y. Yeh [et al.] // *Food Funct.* – 2015; 6: 1600–1610.
152. List, P.H. *Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Vols. 2-6.* / P.H. List, L. Hohammer. – Springer-Verlag, Berlin, 1969–1979.
153. Liu, C.N. Antagonistic storage method of traditional Chinese medicinal material / C.N. Liu // *J. Chin. Med. Mater.* – 1987; 4: 36. – doi: 10.13863/j.issn1001-4454.1987.04.022.
154. New cytotoxic diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* Hance / D. Liu, Y.W. Liu, F.Q. Guan, J.Y. Liang // *Fitoterapia.* – 2014; 96: 76–80.
155. A new dimeric diarylheptanoid from the rhizomes of *Alpinia officinarum* / D. Liu, W. Qu, L. Zhao [et al.] // *Chin. J. Nat. Med.* – 2014; 12: 139–141.
156. Dimeric Diarylheptanoids with Neuroprotective Activities from Rhizomes of *Alpinia officinarum* / H. Liu, X. Wang, Q. Shi [et al.] // *ACS Omega.* – 2020; 5(17): 10167–10175. Published 2020 Apr 22.
157. Evaluation of Diarylheptanoid–Terpene Adduct Enantiomers from *Alpinia officinarum* for Neuroprotective Activities / H. Liu, Zh.-L. Wu, X.-J. Huang [et al.] // *J. Natur. Prod.* – 2018. – 81(1).
158. Discrimination of Two Cultivars of *Alpinia Officinarum* Hance Using an Electronic Nose and Gas Chromatography–Mass Spectrometry Coupled with Chemometrics / Q. Long, Z. Li, B. Han [et al.] // *Sensors (Basel, Switzerland).* – 2019 Jan 30; 19(3): 572.
159. Mechanism and inhibitory effect of galangin and its flavonoid mixture from *Alpinia officinarum* on mushroom tyrosinase and B16 murine melanoma cells / Lu Y.H., Z.T. Lin-Tao Wang, D.Z. Wei, H.B. Xiang // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2007; 22: 433–438.
160. Protective effect of galangin in Concanavalin A-induced hepatitis in mice / Q. Luo, L. Zhu, J. Ding [et al.] // *Drug Des. Dev. Ther.* – 2015; 9: 2983–2992.
161. Lü, J. Repellent and Contact Toxicity of *Alpinia officinarum* Rhizome Extract against *Lasioderma serricorne* Adults / J. Lü, D. Ma // *PLoS One.* – 2015; 10(8): e0135631. - Published 2015 Aug 20.
162. Isolation and characterization of some antioxidative compounds from the rhizomes of smaller galangal (*Alpinia officinarum* Hance) / T.N. Ly, M. Shimoyamada,

K. Kato, R. Yamauchi // *J. Agricult. Food Chem.* – 2003; 51(17): 4924–4929.

163. Antioxidative compounds isolated from the rhizomes of smaller galangal (*Alpinia officinarum* Hance) / T.N. Ly, M. Shimoyamada, K. Kato, R. Yamauchi // *Biofactors.* – 2004; 21(1–4): 305–308.

164. Isolation and structural elucidation of some glycosides from the rhizomes of smaller Galanga (*Alpinia officinarum* Hance) / T.N. Ly, R. Yamauchi, M. Shimoyamada, K. Kato, // *J. Agricult. Food Chem.* – 2002; 50(17): 4919–4924.

165. Madaus, G., *Lehrbuch der Biologischen Hilfsmittel*, Vol. 1–3 / G. Madaus. – Georg Olms Verlag, Hildesheim, 1976, reprint of 1938 Madaus

166. Malfertheiner, P. Peptic ulcer disease / P. Malfertheiner, F.K. Chan, K.E. Mccoll // *Lancet.* 2009. 374:1449–1461.

167. Manolagas, S.C. From oestrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis / S.C. Manolagas // *Endocr Rev.* 2010;31:266–300.

168. Marx, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic / R.E. Marx // *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115–1117.

169. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity / H. Matsuda, S. Ando, T. Kato T. [et al.] // *Bioorg Med. Chem.* – 2006; 14: 138–142.

170. Melanogenesis inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* in B16 melanoma cells / Matsuda H., Nakashima S., Oda Y., Nakamura S., Yoshikawa M. // *Bioorg Med. Chem.* – 2009; 17: 6048–6053.

171. Mazzanti, G. Analgesic anti-inflammatory action of *Pfaffia paniculata* (martius) kuntze / G. Mazzanti, L. Braghiroli // *Phytother. Res.* – 1994; 8: 413–416.

172. American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook / M. McGuffin [et al.], Eds. – CRC Press, Boca Raton, FL, 1997.

173. Megahed, N.A. Antivirus-built environment: Lessons learned from Covid-19 pandemic / N.A. Megahed, E.M. Ghoneim // *Sustain Cities Soc.* – 2020 Oct; 61:102350.

174. Dissecting the Pharmacophore of Curcumin. Which Structural Element Is Critical for Which Action? / A. Minassi, G. Sanchez-Duffhues, J.A. Collado [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2013; 76: 1105–1112.

175. Nitric oxide-mediated mechanism of neuronal nitric oxide synthase and inducible nitric oxide synthase expression during hypoxia in the cerebral cortex of newborn piglets / O.P. Mishra, R. Mishra, Q.M. Ashraf, M. Delivoria-Papadopoulos // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 140. – P.857–863.

176. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury / M. Mittal, M.R. Siddiqui, K. Tran [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20:1126–67.

177. Chinese herbal medicine for bone health / E. Mukwaya, F. Xu, M.S. Wong, Y. Zhang // *Pharm Biol.* 2014; 52:1223–1228.

178. Munnoli, P.M. Post-COVID-19 precautions based on lessons learned from past pandemics: a review / P.M. Munnoli, S. Nabapure, G. Yeshavanth // *Z. Gesundh. Wiss.* – 2020 Aug 4: 1–9.

179. Structure-activity relationships of (1-S')-1'-acetoxychavicol acetate, a major constituent of a Southeast Asian condiment plant *Languas galangal* on the inhibition of tumor-promoter-induced Epstein-Barr virus activation / Murakami A., Toyota K., Ohura S. [et al.] // *J. Agric. Food. Chem.* – 2000; 48: 1518–1523.

180. Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats / S. Muthusami, I. Ramachandran, B. Muthusamy [et al.] // *Clin Chim Acta.* 2005; 360:81–86. [PubMed][Google Scholar]

181. A novel diarylheptanoid-bearing sesquiterpene moiety from the rhizomes of *Alpinia officinarum* / W. Na, Z.L. Zhou, Q. Wei [et al.] // *Nat. Prod. Res.* – 2016; 30: 2344–2349.

182. Extraction and identification of water soluble compounds in palm pressed fiber by SC-CO₂ and GC-MS / H.L. Nang, C.Y. May, M.A. Ngan, C.C. Hock [et al.] // *Am. J. Environ. Sci.* – 2007; 3: 54–59.

183. The anti-inflammatory role of vitamin e in prevention of osteoporosis / A.S. Nazrun, M. Norazlina, M. Norliza, S.I. Nirwana // *Adv Pharmacol Sci.* 2012; 2012 Article ID 142702, 7 pages.

184. Nimse, S.B. Free radicals, natural antioxidants and their reaction mechanisms / S.B. Nimse, D. Pal // *RSC Adv.* – 2015; 5: 27986–8006. [Google Scholar]

185. Nrf2-Keap1 activation, a promising strategy in the prevention of cancer / O.A. Ojo, B. Ajiboye, A. Fadaka [et al.] // *Frees Radic Antioxid.* – 2017; 7: 1–7.

186. Antiproliferative activities of lesser galangal (*Alpinia officinarum* Hance), turmeric (*Curcuma longa* L.) and ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) against acute monocytic leukemia / S.N. Omoregie, F.O. Omoruyi, V.F. Wright [et al.] // *J. Med. Food.* – 2013; 16: 647–55.

187. A guide to transient expression of membrane proteins in HEK-293 cells for functional characterization / A. Ooi, A. Wong, L. Esau [et al.] // *Front Physiol.* – 2016; 7: 300.

188. Role of flavonoids on oxidative stress and mineral contents in the retinoic acid-induced bone loss model of rat / N. Orsolich, E. Goluzza, D. Dikic [et al.] // *Eur J Nutr.* 2014;53:1217–1227.

189. Parekh, J. Efficacy of aqueous and methanol extracts of some medicinal plants for potential antibacterial activity / J. Parekh, D. Jadeja, S. Chanda // *Turk. J. Biol.* – 2005; 29: 203–210.

190. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women / L.Y. Park-Wyllie, M.M. Mamdani, D.N. Juurlink [et al.] // *JAMA.* 2011;305:783–789.

191. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing: Chemical Industry Press / Editor: The State Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China. – Beijing: People's Medical Publishing House, 2005.

192. Pietta, P.G. Flavonoids as antioxidants / P.G. Pietta // *J. Nat. Prod.* – 2000; 63: 1035–42.

193. Therapeutic Potential of *Alpinia officinarum* / M.K. Pillai, D.J. Young, H.J.A. Bin, H.M. Majid // *Mini Rev Med Chem.* – 2018; 18 (14): 1220–1232.

194. Polvani, S. PPAR γ and oxidative stress: Con(beta) catenating NRF2 and FOXO / S. Polvani, M. Tarocchi, A. Galli // *PPAR Res.* 2012;2012 Article ID 641087, 15 pages.

195. Quoted in Strehlow Wighard, Hertzka Cottfried. *Hildegard of Bingen's Medicine. – Inner Traditions, 1998. – P. 37.*

196. Molecular basis of the anti-inflammatory potential of a diarylheptanoid in murine macrophage RAW 264.7 cells / B.R. Rajaganapathy, K. Thirugnanam, M.V. Shanmuganathan [et al.] // *Adv. Biol. Chem.* – 2013; 3: 541–548.
197. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected Chinese medicinal plants and their relation with antioxidant content / A.S. Ravipati, L. Zhang, S.R. Koyyalamudi [et al.] // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2012; 12: 173.
198. Rawlings, M. The gene encoding Escherichia coli acyl carrier protein lies within a cluster of fatty acid biosynthetic genes / M. Rawlings M., J.E. Jr. Cronan // *J. Biol. Chem.* – 1992; 267: 5751–5754.
199. Reid K., Wright V., Omoregie S. Anticancer properties of *Alpinia officinarum* (lesser galangal) – A mini review // *Int. J. Adv. Res.* – 2016; 4: 300–306.
200. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? / S. Reuter, S.C. Gupta, M.M. Chaturvedi, B.B. Aggarwal // *Free Radic Biol Med.* 2010;49:1603–16.
201. Mitochondrial reactive oxygen species and inflammation: Molecular mechanisms, diseases and promising therapies / A. Rimessi, M. Previati, F. Nigro [et al.] // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2016; 81(Pt B): 281–293.
202. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis / R. Rizzoli, J.Y. Reginster, S. Boonen [et al.] // *Calcif Tissue Int.* 2011;89:91–104.
203. Isosorbide 5 mononitrate administration increases nitric oxide blood levels and reduces proteinuria in IgA glomerulonephritis patients with abnormal urinary endothelin cyclic GMP ratio / D. Roccatello, G. Mengozzi, M. Ferro [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 1995. – Vol. 44. – P.163–169.
204. Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome / J. Rysz, A.I.D. Gluba-Brzózka, B. Franczyk [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017; 18: 1702.
205. Sak, K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types / K. Sak // *Pharmacogn. Rev.* – 2014; 8: 122–146.
206. Quercitrin and taxifolin stimulate osteoblast differentiation in MC3T3-E1 cells and inhibit osteoclastogenesis in RAW 264.7 cells / M. Satue, M. Arriero Mdel, M. Monjo, J.M. Ramis // *Biochem Pharmacol.* 2013;86:1476–1486.
207. Shahid Akbar. Handbook of 200 Medicinal Plants: A Comprehensive Review of Their Traditional Medical Uses and Scientific Justifications / Akbar Shahid. – Springer Nature Switzerland AG 2020. – 2020. – P. 217–224.
208. Effects of the hook of *Uncaria rhynchophylla* on neurotoxicity in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease / J.S. Shim, H.G. Kim, M.S. Ju [et al.] // *J. Ethnopharmacology.* – 2009; 126(2): 361–365.
209. Galangin dampens mice lipopolysaccharide-induced acute lung injury / Y.S. Shu, W. Tao, Q.B. Miao [et al.] // *Inflammation.* 2014;37:1661–1668.
210. Sivakumar, A.S. Effect of galangin supplementation on oxidative damage and inflammatory changes in fructose-fed rat liver / A.S. Sivakumar, C.V. Anuradha // *Chem Biol Interact.* – 2011. 193:141–148.
211. Sivakumar, A.S. Dose-dependent effect of galangin on fructose-mediated insulin resistance and oxidative events in rat kidney / A.S. Sivakumar, P. Viswanathan, C.V. Anuradha // *Redox Rep.* – 2010;15:224–232.
212. Smith, M.B. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*; 6th ed. / M.B. Smith, J. March. – New York: Wiley-Interscience, 2007.
213. Sostres, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage / C. Sostres, C.J. Gargallo, A. Lanás // *Arthritis Res Ther.* – 2013. 15:S3.
214. Spencer, J.P. The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways / J.P. Spencer // *Genes Nutr.* – 2007; 2: 257–273.
215. Antioxidant and antimicrobial activity of *Alpinia officinarum* / A.R. Srividya, S.P. Dhanabal, V.K. Misra, G. Suja // *Indian J. Pharm. Sci.* – 2010; 72: 145–148.
216. Steinmetz, E.F. *Codex Vegetabilis. All Botanical Drugs* / E.F. Steinmetz. – Keizersgracht 347, Amsterdam, 1957.
217. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer / B.L. Strom, R. Schinnar, A.L. Weber [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2006;164:775–786.
218. Antiosteoporotic effects of *Alpinia officinarum* Hance through stimulation of osteoblasts associated with antioxidant effects / Y. Su, Y. Chen, Y. Liu [et al.] // *J. Orthop. Translat.* – 2015 Oct 29; 4: 75–91.
219. Protective effect of albiflorin against oxidative-stress-mediated toxicity in osteoblast-like MC3T3-E1 cells / K.S. Suh, E.M. Choi, Y.S. Lee, Y.S. Kim // *Fitoterapia.* – 2013;89:33–41.
220. Suja, S. Inhibition of in vitro cytotoxic effect evoked by *Alpinia galanga* and *Alpinia officinarum* on PC – 3 cell line / S. Suja, P. Chinnaswamy // *Anc. Sci. Life.* – 2008; 27: 33–40.
221. Sultana, B. Effect of extraction solvent / technique on the antioxidant activity of selected medicinal plant extracts / B. Sultana, F. Anwar, M. Ashraf // *Molecules.* – 2009; 14: 2167–2180.
222. New cytotoxic diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* / Y. Sun, K. Tabata, H. Matsubara [et al.] // *Planta Medica.* – 2008; 74(4): 427–431.
223. Diarylheptanoids derived from *Alpinia officinarum* induce apoptosis, S-phase arrest and differentiation in human neuroblastoma cells / K. Tabata, Y. Yamazaki, M. Okada [et al.] // *Anticancer Res.* – 2009; 29: 4981–4988.
224. Identification of chemical constituents occurring in leaves of *Alpinia officinarum* / Y.F. Tan, H.L. Li, Y.B. Li [et al.] // *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formula.* – 2015; 3: 37–40.
225. A natural diarylheptanoid promotes neuronal differentiation via activating ERK and PI3K-Akt dependent pathways / G. Tang, X. Dong, X. Huang [et al.] // *Neuroscience.* – 2015. – Vol. 303. – P. 389–401.
226. Tschirch A. *Handbuch der Pharmakognosie [A handbook of pharmacognosy]*. - Leipzig: Verlag CH Tauchnitz, 1923.
227. Turner, J. *Spice: The history of a Temptation* / J. Turner. – US: Vintage (2005). – P.195; Knopf Doubleday Publishing Group, 2008. – 384 p.
228. Evaluation of cytotoxic and mutagenic effects of *coriolus versicolor* and *Funalia trogii* extracts on mammalian cells / A. Ünyayar, M. Demirbilek, M. Turkoglu [et al.] // *Drug. Chem. Toxicol.* – 2006; 29(1): 69–83.
229. Urquiza-Martinez, M.V. Antioxidant capacity of food / M.V. Urquiza-Martinez, B.F. Navarro // *Free Radic Antioxid.* – 2016; 6: 1–12.

230. Chemical composition of the fractions of leaf oil of *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm. and antimicrobial activity / C.P. Victório, D.S. Alviano, C.S. Alviano, C.L.S. Lage // *Brazilian J. Pharmacognosy.* – 2009; 19(3): 697–701.
231. Research on *Alpinia officinarum* Hance oil against experimental gastrelcosis and action mechanism / H.-Y. Wang, Ya-M. Liu, H.-Y. Li [et al.].
232. Watt, G. Dictionary of the Economic Products of India, 6 vols. / G. Watt. – Nav Bharat Offset Process, Delhi, India, 1889–1892, reprint 1972.
233. Effect of different extraction parts of galangal on experimental gastric ulcer / N. Wei, Y.F. Tan, F. Chen // *J. Hainan Med Univ.* 2015. – 21:158–160. http://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=21&publication_year=2015&pages=158-160&author=N+Wei&author=YF+Tan&author=F+Chen&author=H+Li&author=JQ+Zhang&title=Effect+of+different+extraction+part+of+galangal+on+experimental+gastric+ulcer
234. A novel diarylheptanoid-bearing sesquiterpene moiety from the rhizomes of *Alpinia officinarum* / N. Wei, Z. Zhou, Q. Wei [et al.] // *Nat. Prod. Res.* – 2016; 30: 2344–2349.
235. Wen, Y.Y. A new diterpenoid from *Alpinia Zerumbet* / Y.Y. Wen, Y.F. Chen, X.M. Xie // *Acta Botanica Sinica.* – 1997; 399(10): 983–984.
236. Two anti-inflammatory diterpenes from the rhizomes of *Alpinia officinarum* Hance / T. Wen, X.K. Wang, C. Liu, H. Liu // *J. Pharm. Biomed. Sci.* – 2016; 6: 479–482.
237. Wickens, A.P. Ageing and the free radical theory / A.P. Wickens // *Respiration Physiology.* – 2001; 128(3): 379–391.
238. Wijayaratne, L.K.W. Methoprene and control of stored-product insects / L.K.W. Wijayaratne, F.H. Arthur, S. Whyard // *J. Stored. Prod. Res.* 2016. – Vol. 76.
239. Williamson, E.M. Potter's New Cyclopaedia of Botanical Drugs and Preparations, revised ed. / E.M. Williamson and F.J. Evans. – Saffron Walden, the C.W. Daniel Co., Ltd., Essex, UK, 1988, reprint 1989.
240. Wolfe, M.M. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs / M.M. Wolfe, D.R. Lichtenstein, G. Singh // *New Engl. J. Med.* – 1999; 340: 1888–1899.
241. 7-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-phenyl-4-E-hepten-3-one alleviates A β 1-42 induced cytotoxicity through PI3K-mTOR pathways / H.L. Xiao, Q.H. Zhang, Y.H. Peng [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2017. – Vol. 484. – № 2. – P.365–371.
242. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism / Xie Y., W. Yang, F. Tang [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2015; 22: 132–149.
243. Chemical Constituents of Supercritical Extracts from *Alpinia officinarum* and the Feeding Deterrent Activity against *Tribolium castaneum* / M. Xin, S. Guo, W. Zhang [et al.] // *Molecules (Basel, Switzerland).* – 2017. – 22(4): 647.
244. Epimedium-derived flavonoids modulate the balance between osteogenic differentiation and adipogenic differentiation in bone marrow stromal cells of ovariectomised rats via Wnt/ β -catenin signal pathway activation / Y.X. Xu, C.L. Wu, Y. Wu [et al.] // *Chin J Integr Med.* 2012; 18:909–917.
245. Yadav, P.N. diarylheptanoid from lesser galangal (*Alpinia officinarum*) inhibits pro-inflammatory mediators via inhibition of mitogen-activated protein kinase, p44/42, and transcription factor nuclear factor-kappa B / P.N. Yadav, Z. Liu, M.M. Rafi // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003; 305: 925–931.
246. Organic acids and water-soluble phenolics produced by *Paxillus* sp 60/92 together show antifungal activity against *Pythium vexans* under acidic culture conditions / K. Yamaji, H. Ishimoto, N. Usui, S. Mori // *Mycorrhiza.* – 2005; 15: 17–23.
247. Tanshinol attenuates the deleterious effects of oxidative stress on osteoblastic differentiation via Wnt/FoxO3a signaling / Y.J. Yang, Y.J. Su, D. Wang [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013 Article ID 351895, 18 pages.
248. Yang, R.Z. Plants used for pest control in China: a literature review / R.Z. Yang, C.S. Tang // *Econ. Bot.* – 1988; 42: 376–406.
249. Motohashi S. Inhibitory effect of the rhizomes of *Alpinia officinarum* on TPA-induced inflammation and tumor promotion in two-stage carcinogenesis in mouse skin / K. Yasukawa, Y. Sun, S. Kitanaka [et al.] // *J. Nat. Med.* – 2008; 62: 374–378.
250. Analysis of active constituents of *Alpinia officinarum* Hance from different localities of Hainan province / H.L. Zhai, Q. Li, H. Wang [et al.] // *J. Trop. Biol.* – 2014; 2: 188–193.
251. Three new antibacterial active diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* / B.B. Zhang, Y. Dai, Z.X. Liao, L.S. Ding // *Fitoterapia.* – 2010; 81: 948–952. – doi: 10.1016/j.fitote.2010.06.015
252. Galangin induces B16F10 melanoma cell apoptosis via mitochondrial pathway and sustained activation of p38 MAPK / W. Zhang, Y. Lan, Q. Huang, Z. Hua // *Cytotechnology.* – 2013; 65: 447–455.
253. Zhang, W.-J. The Genus *Alpinia*: A Review of Its Phytochemistry and Pharmacology / W.-J. Zhang, J.-G. Luo, L.-Y. Kong // *World J Tradit Chin Med* 2016; 2(1): 26–41.
254. Simultaneous quantification of seventeen bioactive components in rhizome and aerial parts of *Alpinia officinarum* Hance using LC-MS/MS / J.Q. Zhang, Y. Wang, H.L. Li [et al.] // *Anal. Methods.* – 2015; 7: 4919.
255. Galangin induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through the caspase 8/t-Bid mitochondrial pathway / H.T. Zhang, J. Wu, M. Wen [et al.] // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2012; 14: 626–33.
256. Flavonoids from the Aerial Parts of *Alpinia officinarum* / H. Zhang, L.X. Xu, P. Wu, X.Y. Wei // *J. Trop. Subtrop. Bot.* – 2014; 22: 89–92.
257. Zhu, J.X. Progress on *Alpinia officinarum* Hance / J.X. Zhu, W. He, J.C. Ma // *Food Drug.* – 2009; 11: 68–70.
258. Galangin inhibits growth of human head and neck squamous carcinoma cells in vitro and in vivo / L. Zhu, Q. Luo, J. Bi [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2014; 224: 149–156.
259. A new labdane diterpene from the rhizomes of *Alpinia officinarum* / Q.Y. Zou, H.F. Wu, Y.L. Tang, D.Z. Chen // *Nat. Prod. Res.* – 2016; 30: 1–6.

Адрес автора

Д.фарм.н. Киселева Т.Л., профессор, директор НИЦ-президент НО «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов».
kiselevaTL@yandex.ru