

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1646>
УДК 615.21



Оригинальная статья / Research article

Холеотропная активность экстракта ладанника шалфеелистного

Е. Д. Семивеличенко, А. С. Ивкина, А. В. Караваева, А. Ю. Гришина, Е. И. Елецкая,
М. В. Краснова, К. О. Сидоров, И. А. Титович, Д. Ю. Ивкин ✉

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Ивкин Дмитрий Юрьевич. E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

ORCID: Е. Д. Семивеличенко – <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>; А. С. Ивкина – <https://orcid.org/0000-0002-4938-1321>;
А. В. Караваева – <https://orcid.org/0000-0001-8231-6364>; А. Ю. Гришина – <https://orcid.org/0000-0003-2448-513X>;
Е. И. Елецкая – <https://orcid.org/0000-0002-9423-7249>; М. В. Краснова – <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>;
К. О. Сидоров – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>; И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>; Д. Ю. Ивкин – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>.

Статья поступила: 10.11.2023

Статья принята в печать: 21.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Известно, что ряд видов рода ладанник используется в средиземноморской народной медицине в виде настоев и травяных чаев для лечения проблем с пищеварением и ОРВИ. Накопились эмпирические данные о том, что экстракт ладанника шалфеелистного улучшает состояние больных с хроническими холестатическими заболеваниями печени (ХЗП). В настоящее время единственным общепринятым препаратом для медикаментозного лечения большинства ХЗП является урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

Цель. Сравнительная оценка эффективности испытуемого экстракта ладанника шалфеелистного (на 2 уровнях доз) и референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты Урсосан® (в терапевтической дозе) при внутрижелудочном введении мышам на модели холестаза, вызванного внутрижелудочным введением в течение 20 дней масляного раствора альфа-нафтилизотиоцианата (АНИТ).

Материалы и методы. Модель холестаза вызвали внутрижелудочным введением мышам в течение 20 дней масляного раствора альфа-нафтилизотиоцианата. В сыворотке крови подопытных животных определяли следующие биохимические показатели: аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, щелочную фосфатазу, общий белок, холестерин общий, билирубин, триглицериды, альбумины. Гистологическому анализу подвергались печень и желчный пузырь.

Результаты и обсуждение. Экстракт ладанника в терапевтической дозе 253 мг/кг и в дозе, превышающей терапевтическую (506 мг/кг), а также референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты Урсосан® в терапевтической дозе 150 мг/кг снижали уровень аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови, повышенный после введения АНИТ, до уровня в контрольной группе без патологии. Отклонения от контроля других показателей (аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего белка, холестерина общего, билирубина, триглицеридов, альбуминов) были статистически незначимы. Гистологический анализ печени и желчного пузыря показал, что выраженность баллоной дистрофии и холецистита значительно снижалась при лечении экстрактом ладанника в двух дозах, но не после введения препарата сравнения. На выраженность холестаза экстракт ладанника оказывал слабое влияние в отличие от препарата урсодезоксихолевой кислоты, который был более эффективным в отношении данной патологии.

Заключение. Проведенное исследование на фоне сообщений об эффективности экстракта ладанника шалфеелистного в клинической практике позволяет рекомендовать его к использованию в качестве компонента комбинированной терапии пациента с гепатобилиарной патологией и как средство фармакопревенции у здоровых людей при наличии факторов риска.

Ключевые слова: холестаз, баллонная дистрофия, холецистит, гепатит, урсодезоксихолевая кислота, альфа-нафтилизотиоцианат, Урсосан®, *Cistus salviifolius* L.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д. Ю. Ивкину принадлежит научная идея и окончательная корректура статьи. А. С. Ивкина отвечала за дизайн эксперимента. А. В. Караваева проводила биохимический анализ. Е. Д. Семивеличенко, К. О. Сидоров, И. А. Титович и Е. И. Елецкая проводили моделирование холестаза. А. Ю. Гришина участвовала в обработке данных. А. В. Караваева, М. В. Краснова участвовали в написании статьи. Все авторы участвовали в обсуждении статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Семивеличенко Е. Д., Ивкина А. С., Караваева А. В., Гришина А. Ю., Елецкая Е. И., Краснова М. В., Сидоров К. О., Титович И. А., Ивкин Д. Ю. Холеотропная активность экстракта ладанника шалфеелистного. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023;12(4):247–253. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1646>

Choleotropic Activity of *Cistus salviifolius* Extract

Evgenii D. Semivelichenko, Arina S. Ivkina, Anna V. Karavaeva, Anna Yu. Grishina,
Elizaveta I. Eletskaia, Marina V. Krasnova, Kirill O. Sidorov,
Irina A. Titovich, Dmitry Yu. Ivkin ✉

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ Corresponding author: Dmitry Yu. Ivkin. E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

© Семивеличенко Е. Д., Ивкина А. С., Караваева А. В., Гришина А. Ю., Елецкая Е. И., Краснова М. В., Сидоров К. О., Титович И. А., Ивкин Д. Ю., 2023

© Semivelichenko E. D., Ivkina A. S., Karavaeva A. V., Grishina A. Yu., Eletskaia E. I., Krasnova M. V., Sidorov K. O., Titovich I. A., Ivkin D. Yu., 2023

ORCID: Evgenii D. Semivelichenko – <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>; Arina S. Ivkina – <https://orcid.org/0000-0002-4938-1321>;
Anna V. Karavaeva – <https://orcid.org/0000-0001-8231-6364>; Anna Yu. Grishina – <https://orcid.org/0000-0003-2448-513X>;
Elizaveta I. Eletskaia – <https://orcid.org/0000-0002-9423-7249>; Marina V. Krasnova – <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>;
Kirill O. Sidorov – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>; Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>; Dmitry Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>.

Received: 10.11.2023

Revised: 21.11.2023

Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. It is known that a number of species of the genus *Cistus* are used in Mediterranean folk medicine in the form of infusions and herbal teas to treat digestive problems and acute respiratory virus infection. Empirical data have accumulated that sage incense extract improves the condition of patients with chronic cholestatic liver diseases (CLDs). Currently, only ursodeoxycholic acid (UDCA) is the generally accepted drug for the treatment of most CLDs.

Aim. Comparative efficacy evaluation of *Cistus salviifolius* extract (at 2 doses levels) compared to the reference medicine ursodeoxycholic acid Ursosan® (at a therapeutic dose) in intragastric administration to mice in a cholestasis model induced by intragastric administration of alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT) oil solution during 20 Days.

Materials and methods. The cholestase model was induced by intragastric administration of an alpha-naphthylisothiocyanate oil solution to mice during 20 days. The following biochemical parameters were determined in the serum of experimental animals: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total protein, total cholesterol, bilirubin, triglycerides, albumins. Histological analysis was performed on the liver and gallbladder.

Results and discussion. *Cistus salviifolius* extract at a therapeutic dose of 253 mg/kg and at a dose exceeding the therapeutic dose (506 mg/kg), as well as the reference medicine of Ursodeoxycholic acid Ursosan® at a therapeutic dose of 150 mg/kg reduced the level of aspartate aminotransferase in serum increased after ANIT administration to a level of the control group without pathology. Deviations of other parameters from the control group (alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, total protein, total cholesterol, bilirubin, triglycerides, albumins) were statistically insignificant. Histological analysis of the liver and gallbladder demonstrated that the severity of ballooning degeneration and cholecystitis were significantly reduced in groups which was treated by *Cistus salviifolius* extract at two doses, but not in the group with reference drug. The severity of cholestasis was poorly influenced by *Cistus salviifolius* extract in contrast to ursodeoxycholic acid, which was more effective for this pathology.

Conclusion. The conducted study against the background of reports on the effectiveness of the *Cistus salviifolius* extract in clinical practice allows to recommend its use as a component of combined therapy of a patient with hepatobiliary pathology and as a pharmacoprevention in healthy people in the presence of risk factors.

Keywords: cholecystitis, ballooning degeneration, cholecystitis, hepatitis, ursodeoxycholic acid, alpha-naphthylisothiocyanate, Ursosan®, *Cistus salviifolius*

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Dmitry Yu. Ivkin was responsible for the scientific idea and final proofreading of the article. Arina S. Ivkina was responsible for the design of the experiment. Anna V. Karavaeva conducted biochemical analysis. Evgenii D. Semivelichenko, Kirill O. Sidorov, Irina A. Titovich and Elizaveta I. Eletskaia conducted cholestasis modeling. Anna Y. Grishina participated in data processing. Marina V. Krasnova participated in writing the article. All authors participated in the discussion of the article.

Funding. The results of the work were obtained using equipment the Core Shared Research Facilities "Analytical Center" of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-685; dated 26 July 2021 on the provision of the Federal budget grants).

For citation: Semivelichenko E. D., Ivkina A. S., Karavaeva A. V., Grishina A. Yu., Yeletskaia E. I., Krasnova M. V., Sidorov K. O., Titovich I. A., Ivkin D. Yu. Choleotropic activity of *Cistus salviifolius* extract. *Drug development & registration*. 2023;12(4):247–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1646>

ВВЕДЕНИЕ

Холестаз представляет собой недостаточность выделения желчи, обусловлен нарушением ее выработки гепатоцитами или прекращением тока желчи по желчным протокам вплоть до дуоденального соочка. Этиология и механизмы развития многофакторны. Причины варьируют от механической обструкции печеночных протоков до токсического поражения печени. Нарушение оттока желчи в конечном счете приводит к поражению билиарных протоков и цитолизу гепатоцитов [1–3]. В настоящее время единственным общепринятым препаратом для медикаментозного лечения большинства хронических холес-

татических заболеваний печени (ХЗП) является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [4].

Накопились эмпирические данные о том, что экстракт ладанника шалфеелистного улучшает состояние больных с ХЗП. Это было отмечено как дополнительное действие пациентами, принимавшими данный экстракт с целью профилактики и лечения различных бактериальных инфекций верхних дыхательных путей. Известно, что ряд видов рода ладанник используется в средиземноморской народной медицине в виде настоев и травяных чаев для лечения проблем с пищеварением и ОРВИ [5]. В опытах *in vitro* и *in vivo* было показано, что водные

Таблица 1. Испытуемая субстанция и препарат сравнения

Table 1. Test substance and reference medicine

Характеристика Characteristic	Испытуемая субстанция Test substance	Препарат сравнения Reference medicine
Торговое название, производитель, формы выпуска Trade name, manufacturer, release forms	Экстракт травы ладанника сухой (Gehrlicher Pharmaceutical Extracts GmbH, Германия) <i>Cistus salviifolius</i> Herb extract (Gehrlicher Pharmaceutical Extracts GmbH, Germany)	Урсосан® (ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия), капсулы, 250 мг Ursosan® (CJSC ZiO-Health, Russia), capsules, 250 mg
Регистрационный номер Registration number	–	РУ П N016302/01
МНН International non-proprietary name	–	Урсодезоксихолевая кислота Ursodeoxycholic acid
Активное вещество Active substance	Спиртовой экстракт травы ладанника шалфеелистного Ethanol extract of the herb <i>Cistus salviifolius</i>	Урсодезоксихолевая кислота, 250 мг Ursodeoxycholic acid, 250 mg
Вспомогательные вещества Auxiliary substances	Диоксид кремния безвод., мальтодекстрин (фармакоп.) Anhydrous silicon dioxide, maltodextrin (Ph. Eur.)	Крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат Corn starch, pregelatinized corn starch, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate
Серия Series	7941	1901020
Годен до Best before	06.2023	09.2024
Условия хранения Storage conditions	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С In a dry place protected from light at a temperature not higher than 25 °C	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С In a dry place protected from light at a temperature not higher than 25 °C

экстракты листьев ладанника обладают антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активностью [5–14], а также антиоксидантной, противовоспалительной, антипролиферативной в отношении клеточной линии рака легкого человека и противодиабетической [8, 12, 13, 15, 16]. Все эти свойства авторы приписывают ряду фитокомпонентов, таких как терпеноиды, включая дитерпены, лабданоподобные дитерпены и клероданы, фенилпропаноиды, включая флавоноиды и эллаготаннины, нескольким группам алкалоидов и другим типам вторичных метаболитов [5, 7, 10, 12]. Показано, что кверцетин, выделенный из ладанника шалфеелистного, уменьшал экспрессию бактериально индуцированных провоспалительных маркеров [7].

Учитывая вышеизложенное, возникла идея проверить в эксперименте на животных, обладает ли экстракт травы ладанника шалфеелистного холетропной активностью.

Цель работы: сравнительная оценка эффективности испытуемого экстракта ладанника шалфеелистного (на 2 уровнях доз) по отношению к референтному препарату урсодезоксихолевой кислоты Урсосан® (в терапевтической дозе) при внутрижелудочном введении мышам на модели холестаза, вызванного внутрижелудочным введением в течение 20 дней масляного раствора альфа-нафтилизотиоцианата (АНИТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Краткое описание испытуемой субстанции и препарата сравнения представлено в таблице 1.

Контрольное вещество – вода очищенная в соответствии с ФС¹. Модель холестаза, вызванного масляным раствором альфа-нафтилизотиоцианата (АНИТ) [17].

Методом рандомизации были сформированы 5 групп мышей-самцов линии C57BL/6 по 19 особей массой 18–20 г в каждой группе. 1-я группа – интактные мыши, 2-я – модель «патология», 3-я – модель «патология + экстракт доза 1 (253 мг/кг)», 4-я – модель «патология + экстракт доза 2 (506 мг/кг)», 5-я – модель «патология + Урсосан® (150 мг/кг)». Моделирование холестаза проводили путем внутрижелудочного введения АНИТ через день в течение 20 дней при помощи шприца с иглой для кормления (24G, диаметр шара 1,25 мм; Braintree scientific, INC). Объем введения раствора на одно животное массой 20 г составлял 0,5 мл (0,04 мг АНИТ в 0,5 мл оливкового масла). Испытуемую субстанцию и препарат сравнения вводили животным внутрижелудочно в виде суспензий 1 раз в день в первой половине дня в течение 30 дней. Животные из контрольной груп-

¹ Государственная фармакопея РФ XIV издания. ФС.2.2.0020 «Вода очищенная». Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-2-0020-15-voda-ochishhennaya/> Ссылка активна на 10.10.2023.

пы аналогичным образом получали контрольное вещество – воду очищенную.

Расчет дозировок препаратов для введения животным проводили при помощи коэффициентов пересчета доз для мышей и человека в зависимости от массы тела по E.J. Freireich (1966) [18]. Индивидуальный объем вводимой дозы для каждого животного рассчитывался исходя из значения массы тела, полученного после последнего взвешивания.

Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев).

Животные получали *ad libitum* стандартный гранулированный корм «Полнорационный экструдированный комбикорм ЛБК-120 для лабораторных животных (крыс, мышей)» производства ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия, в кормовое углубление клетки.

Оценка внешнего вида животных проводилась в рамках ежедневного ветеринарного осмотра в период адаптации и проведения эксперимента. Масса тела регистрировалась при формировании групп, непосредственно перед первым введением, ежедневно в ходе исследования (для расчета объема введения).

Потребление корма и воды оценивалось визуально для каждой клетки содержания ежедневно до дачи следующей порции корма и воды. Лишение корма производилось за 24 часа перед запланированной, согласно схеме эксперимента, эвтаназией. Доступ к воде при этом не ограничивался. Животные подвергались эвтаназии на 31-й день после начала введения препаратов путем усыпления углекислым газом в CO₂-боксе модели THF3481-V01 (BIOSCAPE (EHRET), Германия). После эвтаназии тела животных были подвергнуты некропии. Были исследованы внешнее состояние животного, кожи, шерстного покрова, проходов, видимых слизистых оболочек, а также органы грудной и брюшной полости, половые органы и скелетно-мышечная система. Взятие проб крови проводилось на 31-й день после начала введения препаратов не менее чем у 50 % животных из каждой группы. Пробы крови для исследований брали из ретроорбитального синуса в специальные пробирки с активатором свертывания.

Образцы крови после свертывания центрифугировали для получения сыворотки крови. В сыворотке крови подопытных животных определяли следующие биохимические показатели: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), общий белок, холестерин общий, билирубин, триглицериды (ТГ), альбумины. Биохимический анализ производился на биохимическом автоматическом анализаторе производства Erba Lachema, Чехия.

Макроскопическое исследование печени и желчного пузыря животных всех групп было проведено после плановой некропии на 31-й день после начала введения препаратов.

Гистологические препараты были исследованы методом световой микроскопии (x100) после стандартной проводки, нарезания на ротационном микротоме и окраски гематоксилин-эозином. Гистологическому анализу подвергались печень и желчный пузырь.

В отношении всех количественных данных применялись методы описательной статистики: подсчитывались средние выборочные значения (M) и стандартные отклонения (SD) согласно рекомендациям Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [19], которые вместе со значением *n* (количество животных в группе) представлены в итоговых таблицах. Межгрупповые различия анализировали непараметрическими методами для множественного сравнения – критерий Манна – Уитни. Различия определяли при 0,05 уровне значимости. Использовалось программное обеспечение STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении 30 суток от начала эксперимента гибели животных не наблюдали. По результатам проведенного клинического осмотра отметили, что животные опытных групп после внутрижелудочного введения суспензий испытуемого средства и препарата сравнения выглядят и ведут себя практически так же, как и животные контрольной группы.

Средние значения биохимических показателей сыворотки крови животных, взятой на 31-й день эксперимента, приведены в таблице 2. Анализ полученных данных показал, что все отличия от контроля были статистически незначимы, за исключением показателя АСТ, который является важным маркером при повреждении печени. В группе № 2 (патология без лечения) наблюдали увеличение уровня данного фермента на 83 % по сравнению с контролем. Испытуемая субстанция в обеих дозах и препарат сравнения снижали данный показатель до уровня в контрольной группе (группа № 1). В данном случае можно говорить о гепатопротекторном действии данных препаратов. Уровень АЛТ изменялся аналогично, но менее выражено (уровень статистической значимости различий был меньше).

Результаты гистологического анализа в виде балльной оценки представлены в таблице 3. Гистологический анализ печени и желчного пузыря показал, что в группе № 2 (патология без лечения) у всех животных были выявлены патологические изменения: гранулематозный гепатит, баллонная дистрофия и экссудативный холецистит слабой и умеренно выраженной степени. Во всех случаях выявлен слабо выра-

Таблица 2. Влияние внутрижелудочного введения экстракта ладанника и препарата Урсосан® на биохимические показатели крови мышей-самок на фоне холестаза, вызванного АНИТ ($n = 10$, $M \pm SD$)

Table 2. Effect of intragastric administration of *Cistus salvifolius* extract and the Ursosan® on the biochemical parameters of the blood of female mice against the background of cholestasis caused by ANIT ($n = 10$, $M \pm SD$)

Показатели Indicators	Группа № 1 Group № 1	Группа № 2 Group № 2	Группа № 3 Group № 3	Группа № 4 Group № 4	Группа № 5 Group № 5
	Вода очищенная Purified water	Патология Pathology	Патология + экстракт Pathology + extract	Патология + экстракт Pathology + extract	Патология+ Урсосан® Pathology + Ursosan®
Доза, мг/кг Dose, mg/kg	–	–	253	506	150
АЛТ, МЕ/л ALT, IU/L	94,9 ± 34,9	103,6 ± 28,5	73,5 ± 28,2	73,2 ± 23,5	95,4 ± 27,2
АСТ, МЕ/л AST, IU/L	212,4 ± 6,6	389,3 ± 38,8*	179,8 ± 68,3**	190,2 ± 26,4**	207,3 ± 85,0**
ЩФ, МЕ/л AP, IU/L	158,1 ± 34,4	167,0 ± 29,7	141,4 ± 30,7	170,3 ± 27,3	194,1 ± 54,
Холестерин общий, мМ/л Total cholesterol, mM/L	1,38 ± 0,23	1,36 ± 0,29	1,46 ± 0,29	1,50 ± 0,18	1,53 ± 0,29
Общий белок, г/л Total protein, g/L	51,0 ± 5,1	51,5 ± 4,0	49,6 ± 1,2	51,2 ± 2,9	49,2 ± 3,0
Альбумин, г/л Albumin, g/L	35,2 ± 1,8	34,0 ± 2,5	34,2 ± 1,3	38,1 ± 2,6	36,4 ± 1,5
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/L	1,68 ± 0,54	1,26 ± 0,35	2,15 ± 0,97	1,29 ± 0,50	1,47 ± 0,61
ТГ, мМ/л TG, mM/L	0,84 ± 0,27	0,96 ± 0,40	0,87 ± 0,21	0,85 ± 0,13	0,96 ± 0,12

Примечание. * $p \leq 0,05$ по сравнению с группой № 1.

** $p \leq 0,05$ по сравнению с группой № 2.

Note. * $p \leq 0.05$ compared to group № 1.

** $p \leq 0.05$ compared to group № 2.

Таблица 3. Влияние внутрижелудочного введения экстракта ладанника и препарата Урсосан® на изменения в печени, выявленные при гистологическом анализе на фоне холестаза, вызванного АНИТ

Table 3. The effect of intragastric administration of *Cistus salvifolius* extract and Ursosan® on changes in the liver detected by histological analysis against the background of cholestasis caused by ANIT

Группа Group	Баллонная дистрофия Ballooning degeneration	Жировая дистрофия Adipose degeneration	Степень активности гепатита Degree of hepatitis activity	Некроз Necrosis	Холестаз Cholestasis	Холецистит Cholecystitis
№ 1 Вода очищенная № 1 Purified water	0,5	0	1	0,16	0,33	0,33
№ 2 Патология № 2 Pathology	0,66	0	1,5	0	1	1,16
№ 3 Патология + экстракт № 3 Pathology + extract	0,16	0	1	0	0,83	0,16
№ 4 Патология + экстракт № 4 Pathology + extract	0,5	0	2	0	0,66	0,16
№ 5 Патология+ Урсосан® № 5 Pathology + Ursosan®	0,83	0	1	0	0,16	0,5

женный внутриклеточный холестаз. Жировой дистрофии и некрозов не было выявлено.

В группе № 3 (патология + экстракт 253 мг/кг) у всех животных были выявлены патологические изменения, но в меньшей степени, чем в группе № 2: гранулематозный гепатит и внутриклеточный холес-

таз слабой степени выраженности. В группе № 4 (патология + экстракт 506 мг/кг) значимых отличий от группы с патологией не наблюдали. В группе № 5 (патология + Урсосан® 150 мг/кг) был выявлен гранулематозный гепатит слабой степени выраженности, баллонная дистрофия слабой и умеренно вы-

раженной степени. Только в одном случае выявлен слабо выраженный внутриклеточный холестаз и эксудативный холецистит.

Таким образом, экстракт ладанника был более эффективен, чем препарат Урсосан® при лечении биллонной дистрофии и холецистита, вызванных введением АНИТ, но не в отношении холестаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выявлено, что экстракт ладанника шалфеелистного, так же как референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты Урсосан®, обладает холеотропной активностью. В частности, экстракт ладанника был более эффективен, чем препарат сравнения, при лечении баллонной дистрофии и холецистита, вызванных введением АНИТ. Полученные данные и сообщения об эффективности экстракта ладанника в клинической практике позволяют рекомендовать его к использованию в качестве компонента комбинированной терапии пациента с гепатобилиарной патологией и как средство фармакопревенции у здоровых людей при наличии факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(2):41–57.
- Yokoda R. T., Rodriguez E. A. Review: Pathogenesis of cholestatic liver diseases. *World Journal of Hepatology*. 2020;12(8):423–435. DOI: 10.4254/wjh.v12.i8.423.
- Полунина Т.Е. Терапевтические подходы к лечению холестатических заболеваний печени. *Терапия*. 2019;3:99–108.
- Волынец Г.В., Хавкин А.И. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий врач*. 2020;6:62–68.
- Papaefthimiou D., Papanikolaou A., Falara V. Genus Cistus: a model for exploring labdane-type diterpenes' biosynthesis and a natural source of high value products with biological, aromatic, and pharmacological properties *Frontiers in Chemistry. Agricultural Biological Chemistry*. 2014;2:35.
- Tomás-Menor L., Morales-Soto A., Barrajon-Catalán E. Correlation between the antibacterial activity and the composition of extracts derived from various Spanish Cistus species. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;55:313–322.
- Fernández-Calvet A., Euba B., Caballero L., Díez-Martínez R., Menéndez M., de Solórzano C. O., Leiva J., Micol V., Barrajon-Catalán E., Garmendia J. Preclinical Evaluation of the Antimicrobial-Immunomodulatory Dual Action of Xenohormetic Molecules against Haemophilus influenza Respiratory Infection. *Biomolecules*. 2019;9(12):891; DOI: 10.3390/biom9120891.
- Carev I., Maravić A., Ilić N., Čulić V. Č., Politeo O., Zorić Z., Radan M. UPLC-MS/MS Phytochemical Analysis of Two Croatian Cistus Species and Their Biological Activity. *Life*. 2020;10:112. DOI: 10.3390/life10070112.
- Álvarez-Martínez F. J., Rodríguez J. C., Borrás-Rocher F., Barrajon-Catalán E., Micol V. The antimicrobial capacity of *Cistus salviifolius* and *Punica granatum* plant extracts against clinical pathogens is related to their polyphenolic composition. *Scientific Reports*. 2021;11:588.

- Zalegh I., Akssira M., Bourhia M., Mellouki F., Rhallabi N., Salamatullah A. M., Alkaltham M. S., Alyahya H. K., Mhand R. A. A Review on Cistus sp.: Phytochemical and Antimicrobial Activities. *Plants*. 2021;10:1214. DOI: 10.3390/plants10061214.
- Есаулкова Я.Л., Мурылева А.А., Синегубова Е.О., Беляевская С.В., Гаршинина А.В., Киреева М.А., Волобуева А.С., Слита А.В., Кадырова Р.А., Зарубаев В.В. Механизмы противовирусной активности экстракта ладанника шалфеелистного (*Cistus salviifolius*) в отношении респираторных вирусов человека. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(7–8):8–17. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-8-17.
- Bouabidi M., Salamone F. L., Gadhi C. Efficacy of Two Moroccan Cistus Species Extracts against Acne Vulgaris: Phytochemical Profile, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activities. *Molecules*. 2023;28(6):2797. DOI: 10.3390/molecules28062797.
- Ramiro Boy F., Casquete R., Martínez A., de Guía Córdoba M., Ruiz-Moyano S., José Benito M. Antioxidant, Antihypertensive and Antimicrobial Properties of Phenolic Compounds Obtained from Native Plants by Different Extraction Methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(5):2475. DOI: 10.3390/ijerph18052475.
- Alamami A., Elshibani F., Alshalmani S. et al. High-performance Liquid Chromatography Analysis and Antimicrobial Activities of Libyan Cistus salviifolius Extract. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;33(56A):32–40.
- Abu-Orabi S. T., Al-Qudah M. A., Saleh N. R., Bataineh T. T., Obeidat S. M., Al-Sheraideh M. S., Al-Jaber H. I., Tashtoush H. I., Lahham J. N. Antioxidant Activity of Crude Extracts and Essential Oils from Flower Buds and Leaves of Cistus creticus and Cistus salviifolius. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020;13(7):6256–6266. DOI: 10.1016/j.arabj.2020.05.043.
- Sayah K., Mrabti H. N., Belarj B. Evaluation of antidiabetic effect of Cistus salviifolius L. (Cistaceae) in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic mice. *The Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021;32(2):121–127. DOI: 10.1515/jbcp-2020-0044.
- Tingting Ya., Huifang M., Dengqiu X. Early indications of ANIT-induced cholestatic liver injury: Alteration of hepatocyte polarization and bile acid homeostasis. *Food and Chemical Toxicology*. 2017;110:1–12.
- Freireich E. J., Gehan E. A., Rail D. P., Schmidt L. H., Skipper H. E. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemotherapy Reports*. 1966;50(4):219–244.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012.

REFERENCES

- Ivashkin V. T., Shirokova E. N., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Shifrin O. S., Mayev I. V., Trukhmanov A. S. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society on Study of the Liver on Diagnostics and Treatment of Cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41–57. (In Russ.)
- Yokoda R. T., Rodriguez E. A. Review: Pathogenesis of cholestatic liver diseases. *World Journal of Hepatology*. 2020;12(8):423–435. DOI: 10.4254/wjh.v12.i8.423.
- Polunina T. E. Therapeutic approaches to the treatment of cholestatic liver diseases. *Therapy*. 2019;3:99–108. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2019.3.99-108.
- Volynets G. V., Khavkin A. I. Ursodeoxycholic acid and liver disease. *Attending doctor*. 2020;6:62–68. (In Russ.) DOI: 10.26295/OS.2020.75.99.012.
- Papaefthimiou D., Papanikolaou A., Falara V. Genus Cistus: a model for exploring labdane-type diterpenes' biosynthesis and a natural source of high value products with biological, aromatic,

- and pharmacological properties *Frontiers in Chemistry. Agricultural Biological Chemistry*. 2014;2:35.
6. Tomás-Menor L., Morales-Soto A., Barrajon-Catalán E. Correlation between the antibacterial activity and the composition of extracts derived from various Spanish *Cistus* species. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;55:313–322.
 7. Fernández-Calvet A., Euba B., Caballero L., Díez-Martínez R., Menéndez M., de Solórzano C. O., Leiva J., Micol V., Barrajon-Catalán E., Garmendia J. Preclinical Evaluation of the Antimicrobial-Immunomodulatory Dual Action of Xenohormetic Molecules against *Haemophilus influenza* Respiratory Infection. *Biomolecules*. 2019;9(12):891; DOI: 10.3390/biom9120891.
 8. Carev I., Maravić A., Ilić N., Čulić V. Č., Politeo O., Zorić Z., Radan M. UPLC-MS/MS Phytochemical Analysis of Two Croatian *Cistus* Species and Their Biological Activity. *Life*. 2020;10:112. DOI: 10.3390/life10070112.
 9. Álvarez-Martínez F. J., Rodríguez J. C., Borrás-Rocher F., Barrajon-Catalán E., Micol V. The antimicrobial capacity of *Cistus salviifolius* and *Punica granatum* plant extracts against clinical pathogens is related to their polyphenolic composition. *Scientific Reports*. 2021;11:588.
 10. Zalegh I., Akssira M., Bourhia M., Mellouki F., Rhallabi N., Salamatullah A. M., Alkaltham M. S., Alyahya H. K., Mhand R. A. A Review on *Cistus* sp.: Phytochemical and Antimicrobial Activities. *Plants*. 2021;10:1214. DOI: 10.3390/plants10061214.
 11. Esaulkova Y. L., Muryleva A. A., Sinegubova E. O., Belyaevskaya S. V., Garshina A. V., Kireeva M. A., Volobueva A. S., Slita A. V., Kadyrova R. A., Zarubaev V. V. Mechanisms of Antiviral Activity of *Cistus Salviifolius* Extract Against Human Respiratory Viruses. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7–8):8–17. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-8-17.
 12. Bouabidi M., Salamone F. L., Gadhi C. Efficacy of Two Moroccan *Cistus* Species Extracts against *Acne Vulgaris*: Phytochemical Profile, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activities. *Molecules*. 2023;28(6):2797. DOI: 10.3390/molecules28062797.
 13. Ramiro Boy F., Casquete R., Martínez A., de Guía Córdoba M., Ruiz-Moyano S., José Benito M. Antioxidant, Antihypertensive and Antimicrobial Properties of Phenolic Compounds Obtained from Native Plants by Different Extraction Methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(5):2475. DOI: 10.3390/ijerph18052475.
 14. Alamami A., Elshibani F., Alshalmani S. et al. High-performance Liquid Chromatography Analysis and Antimicrobial Activities of Libyan *Cistus salviifolius* Extract. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;33(56A):32–40.
 15. Abu-Orabi S. T., Al-Qudah M. A., Saleh N. R., Bataineh T. T., Obeidat S. M., Al-Sheraideh M. S., Al-Jaber H. I., Tashtoush H. I., Lahham J. N. Antioxidant Activity of Crude Extracts and Essential Oils from Flower Buds and Leaves of *Cistus creticus* and *Cistus salviifolius*. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020;13(7):6256–6266. DOI: 10.1016/j.arabjc.2020.05.043.
 16. Sayah K., Mrabti H. N., Belarj B. Evaluation of antidiabetic effect of *Cistus salviifolius* L. (Cistaceae) in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic mice. *The Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021;32(2):121–127. DOI: 10.1515/jbcp-2020-0044.
 17. Tingting Ya., Huifang M., Dengqiu X. Early indications of ANIT-induced cholestatic liver injury: Alteration of hepatocyte polarization and bile acid homeostasis. *Food and Chemical Toxicology*. 2017;110:1–12.
 18. Freireich E. J., Gehan E. A., Rail D. P., Schmidt L. H., Skipper H. E. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemotherapy Reports*. 1966;50(4):219–244.
 19. Guidelines for Preclinical Trials of Medicinal Products. Part 1. Moscow: Grif I K; 2012. (In Russ.)