



# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2020

7-8



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**  
лекарственных средств и медицинских изделий

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацевцией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ.

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств, оперативные материалы Фармакологического и Фармакопейного центров Минздрава РК.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

## ПОДПИСКА НА 2021 ГОД

Регион: **город**

1 месяц – 768,30

3 месяца – 2 304,90

6 месяцев – 4 609,80

12 месяцев – 9 219,60

Регион: **район/село**

1 месяц – 772,60

3 месяца – 2 317,80

6 месяцев – 4 635,60

12 месяцев – 9 271,20



## ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Полноцветная обложка  
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 70 350 тенге.

Полноцветный вкладыш  
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 64 630 тенге.

При размещении рекламного модуля необходимо наличие разрешения на рекламу.

Оформить подписку на журнал можно в любом отделении связи АО «Казпочта», в головном офисе РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» в г. Нур-Султан, редакции (территориальный филиал НЦЭЛС в г. Алматы), отделениях почтовых операторов – ТОО «Эврика-Пресс», ТОО «Агентство «Евразия Пресс» (в том числе для подписчиков из Российской Федерации).

По вопросам подписки, публикаций и размещения рекламных материалов обращаться по телефонам:

 +7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17

 [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz)

 [www.pharmkaz.kz](http://www.pharmkaz.kz)

Подписной индекс издания: 75888

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының  
қазақ және орыс тіліндегі III томы жарыққа шықты



Вышел в свет III том Государственной фармакопеи  
Республики Казахстан на казахском и русском языках

**Pharmkaz.kz** – это достоверная информация о рынке лекарств и медицинских изделий, состоянии фармацевтического рынка Казахстана и других стран, нормативные правовые акты МЗ РК, данные о побочных действиях лекарственных средств и медицинских изделий, рекомендации специалистов, публикация результатов научных исследований казахстанских и зарубежных ученых в области фармации, клинической фармакологии и практической медицины, обсуждение фармакопейных статей, новости фармацевтических компаний, электронные версии журнала «Фармация Казахстана».



## БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОЗМАРИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Розмариновая кислота обладает антиоксидантными, гепатопротективными, кардиопротекторными, нефропротективными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, антиаллергическими и противоопухолевыми свойствами. Она ингибирует активность ацетилхолинэстеразы, глутатионредуктазы, альдозоредуктазы, ангиотензинпревращающего фермента и снижает генотоксическое и цитотоксическое действие ионизирующей радиации.



### АННОТАЦИЯ

Розмариновая кислота (РК) представляет собой сложный эфир кофейной кислоты и 3,4-дигидроксифенилмолочной кислоты. Розмариновая кислота представляет значительный интерес для применения в фармации и медицине как вещество, обладающее высокой антиоксидантной, антимикробной, иммуностимулирующей, противовирусной, противоопухолевой активностью.

**Ключевые слова:** розмариновая кислота, семейства, штаммы бактерий, антибиотики, экспрессия, внутренние болезни, антиоксиданты, иммуностимуляторы.

### ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание биологических свойств розмариновой кислоты и систематизация результатов исследований, посвященных лечебному потенциалу выбранного нами вещества и поиску возможностей применения его в терапии.

### ВВЕДЕНИЕ

Розмариновой кислотой называется одно из основных полифенольных веществ, содержащихся не только в растениях в семействе *Lamiaceae*, но и других, таких

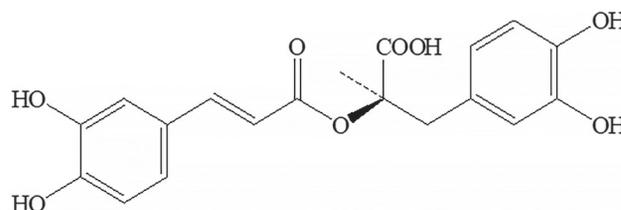


Рисунок – Химическая структура розмариновой кислоты

как *Anthocerotaceae*, *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Blechnaceae*, *Boraginaceae*, *Cannaceae*, *Cucurbitaceae*, *Hydrophyllaceae*, *Plantaginaceae*, *Potamogetonaceae*, *Rubiaceae*, *Sterculiaceae*, *Tiliaceae*, *Zosteraceae*.

**Антимикробные свойства.** Розмариновая кислота (РК) оказывает антибактериальное действие на штаммы *Staphylococcus aureus*. Установлено, что самая низкая блокирующая ее концентрация составляет 0,8 и 10 мг/мл против *S. aureus* и метициллин-резистентного (устойчивого к метициллину) *S. aureus* (MRSA) соответственно. Более того, РК проявляет синергетический эффект с некоторыми антибиотиками: амоксициллином, офлоксацином и ванкомицином против *S. aureus* и только с ванкомицином против MRSA. Анализ показал, что использование комбинации РК с антибиотиками более эффективно, чем использова-

ние отдельных антибиотиков. Компоненты микробной поверхности, распознающие молекулы адгезивного белка (MSCRAMM), экспрессию белка адгезии в MRSA и *S. aureus* также значительно при использовании комбинации РК с ванкомицином. [1]

**Противовирусные свойства.** Установлено, что розмариновая кислота блокирует связывание интегразы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) с ДНК провируса и, очевидно, таким образом тормозит ее интеграцию в хромосому клетки [2,3]. Розмариновая кислота и ее производные (метилловый эфир, 6R-нитро- и 6R,6S-динитро-розмариновые кислоты) ингибируют активность интегразы ВИЧ-1 [4,5,6]. Розмариновая кислота также оказалась активной в отношении вируса японского энцефалита *in vivo* [7], а лекарственный препарат «Люромарин», выделенный из *Zostera asiatica*, содержащий до 95% розмариновой кислоты, активен в отношении вируса клещевого энцефалита. [8]

**Противовоспалительные свойства.** Розмариновая кислота модулирует продукцию факторов воспаления TNF- $\beta$ , интерлейкина-6, NF- $\kappa$ B, ингибирует I $\kappa$ B-киназу на модели экспериментального сепсиса [9], экспрессию генов, связанных с активностью фактора NF- $\kappa$ B [10], синтез простагландина E2 (PGE2) и оксида азота. [11]

Противовоспалительная активность РК тесно связана с иммуномодулирующим действием. В клинических экспериментах розмариновая кислота оказалась эффективной при лечении атопического дерматита [12,13]. Кроме того, противовоспалительные свойства розмариновой кислоты обусловлены антикомplementарной активностью [3,14], а также она ингибирует экспрессию гена интерлейкина-2 и пролиферацию Т-клеток. [15,16,17]

Анализируя собранную нами из литературных источников информацию, полагаем, что розмариновая кислота перспективна для лечения эндотоксического шока и других иммунопатологических состояний, обусловленных чрезмерной активацией системы комплемента.

**Антиоксидантные свойства.** Розмариновая кислота ингибирует активность ацетилхолинэстеразы, глутатионредуктазы, альдозоредуктазы, ангиотензинпревращающего фермента, обладает способностью снижать цитотоксическое действие ионизирующей радиации [3,14,18]. Антиоксидантная активность обнаружена также у олигомеров (ди- и тримеров) розмариновой кислоты, выделенных из *Celastrushindsii* Benth. [19]. Розмариновая кислота ингибирует образование реактивных форм азота и кислорода в макрофагах линии RAW 264.7 [20]. Предполагается, что за счет антиоксидантной активности розмариновая кислота снижает нефротоксичность сульфата гентамицина [21], обладает гепатопротекторными [22], гипотензивными и кардиопротекторными свойствами [23]. Она защищает кардиомиоциты, окисляющиеся под воздействием доксорубина [24] и декстрозксана [25], снижает апоптоз астроцитов, вызванный перекисью водорода [26]. Встраивание этой кислоты в мембрану предотвращает перекисное окисление липидов, не изменяя структу-

ру самой мембраны [27]. Как антиоксидант, РК усиливает прочность дентина [28] и может использоваться в качестве хемотерапевтического агента при лечении болезни Паркинсона [29]. Кроме того, розмариновая кислота снижает генотоксическое и цитотоксическое действие ионизирующей радиации [30,31,32], предотвращает поражение кератиноцитов при УФ-излучении [33], индуцирует меланогенез [34], а также оказывает цитопротективный эффект при воздействии на клетки микотоксинов (афлатоксина В и охратоксина А) [35] и доксорубина. [36]

**Противоаллергические свойства.** Обладая противоаллергическими свойствами [37], розмариновая кислота снижает воспалительные процессы при аллергическом рините, аллергическом риноконъюнктивите [38-40] и аллергической астме [41]. Эти ее свойства выявлены в результате не только экспериментальных, но и клинических исследований. Она ингибирует остеокластогенез [42], вызывает пролиферацию мезангиальных клеток [43], подавляет синовит [44] и патологические изменения фибробластов десен, индуцированных зубными протезами. [45]

**Противоопухолевые свойства.** Из литературных источников известно, что в клетках HT-29 злокачественного новообразования толстой кишки розмариновая кислота в дозах 5, 10 и 20 микромоляр снижала активность 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат(ТРА)-индуцированного (циклооксигеназы-2) СОХ-2 и уровень белка.

Так, противораковый эффект РК обусловлен ее способностью ингибировать активацию СОХ-2 агентами, индуцирующими AP-1. В опубликованных исследованиях есть информация о том, что изменения в пути СОХ-2 и повышенные уровни его ферментативного продукта PGE2 играют главную роль в развитии и прогрессировании колоректального рака [46]. СОХ-2 может быть активирован в результате активации сигнального пути ERK, PGE2 может стимулировать пролиферацию клеток (по меньшей мере, частично) посредством стимуляции активности бета-катенина/ТСF4.

СОХ-2 индуцируется и экспрессируется в новообразованиях, а противовоспалительные агенты, такие как аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты, могут снизить риск рака толстой кишки и способствовать регрессии опухоли как на модели колоректальных опухолей человека, так и на животных.

Кроме того, розмариновая кислота может оказывать противораковое воздействие на кишечник благодаря своим противовоспалительным свойствам. [47]

В последнее время опубликованы серии статей, в которых описывается цитотоксическая и антипролиферативная активность розмариновой кислоты. В частности, в отношении клеток линий НСТ-15 и СО115 (карцинома толстой кишки) [48], HeLa (карцинома матки) и В16F10 (меланома) [49], Jurkat (Т-клеточная лейкемия) [50]. Розмариновая кислота увеличивает апоптоз клеток лейкемии линии U937, вызванный фактором некроза опухоли NF- $\kappa$ B [51], подавляет инвазию клеток линии Ls-174 (карцинома прямой кишки), ингибирует активность матричной металлопротеиназы-2,9, сни-

жает массу опухоли [52], уменьшает метастазы клеток рака молочной железы в костные ткани [53], ингибирует пролиферацию и вызывает апоптоз, которые активируются при ее поражении и являются важной мишенью в терапии фиброзов печени [54]. Розмариновая кислота обладает антиангиогенными свойствами [55,56], а также снижает кардиотоксичность противоракового препарата адриамицина. [57]

**Противодиабетические свойства.** Добавление РК увеличивает экспрессию ключевых генов митохондриального биогенеза, таких как sirtuin 1 (SIRT-1), активируемый пролифератором пероксисомы гамма-коактиватор 1-альфа (PGC-1) и митохондриальным транскрипционным фактором А (TFAM) посредством активации AMP-активируемого белка киназы (АМРК) в скелетных мышцах инсулинорезистентных крыс, а также в миотрубках L6.

Таблица – Фармакологическая активность розмариновой кислоты

Вид активности	Вид исследования	Результат	Литература (сноски)
Антимикробная	<i>In vivo</i>	Снижение количества патогенных бактерий, таких как кишечная палочка, <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i> и HSV	[59, 60]
Иммуномодулирующая	<i>In vivo</i>	Увеличение веса лимфоидных органов и улучшение функции макрофагов	[61]
		Индукция апоптоза в Т и НК-клетках путем выявления митохондриальной дисфункции	[62]
		Снижение провоспалительных медиаторов и усиление уровня IL-10	[63]
Противовоспалительная	<i>In vitro</i>	Ингибирование эозинофильного воспаления, слизистых клеток, накопление, Th2 цитокинов и ингибирование аллергенспецифических IgG и снижение IL-4 и IL-5	[18, 64]
Иммуномодулирующая	<i>In vitro</i>	Ингибирование повреждения синовиальной ткани, снижение показателей артрита индекса и экспрессии COX-2, а также ингибирование TCR-опосредованной пролиферации и активации Т-клеток	[44]
Антивирусная,	<i>In vitro</i>	Снижение IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ и IL-6, повышение выживаемости, ингибирование экспрессии вирусных белков и снижение транскриптов вирусной мРНК	[7]
Противовоспалительная	<i>In vitro and in vivo</i>	Снижение концентрации гистамина, IgE, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , снижение уровня COX-2 и NF- $\kappa$ B, уменьшение инфильтрации эозинофилов	[40]
Антиоксидантная	<i>In vitro and in vivo</i>	Снижает выработку перекиси водорода (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) и супероксид (O <sub>2</sub> <sup>•</sup> ) радикалов. Повышенная регуляция каталазы, гемоксигеназы-1 и супероксиддисмутазы, восстановленного малонового диальдегида	[27,65]
Нейропротекторная	<i>In vitro</i>	Предотвращает нарушения памяти и нитрования белков	[66]
		Ингибирование транслокации NF- $\kappa$ B и повышение экспрессии PPAR- $\gamma$ , ингибирование гибели клеток в условиях окислительного стресса, эксцитотоксичности и условий ишемии-реперфузии.	[67]
Антиаллергическая	<i>In vivo</i>	Ингибируется активность $\alpha$ -глюкозидазы	[68]
Противораковая	<i>In vivo</i>	Снижает фактор транскрипции за счет ингибирования AP-1, который отвечает за активацию COX-2	[46,47, 69,70]
Фертильная	<i>In vivo</i>	Улучшенная прогрессирующая и общая подвижность сперматозоидов и поддержание целостности акросомы и плазматической мембраны	[71,72]
Противодиабетическая	<i>In vivo</i>	Ингибирует $\alpha$ -глюкозидазу, снижает клубочковую гипертрофию	[21]
		Увеличение экспрессии GLUT4 и снижение экспрессии PEPCK	[73]
Против болезни Альцгеймера	<i>In vivo</i>	Ингибирование активации NF- $\kappa$ B, снижение гистопатологического повреждения и отека мозга	[74]

Описанное выше воздействие также ускоряло образование глюкозы и уменьшало фосфорилирование серина IRS-1, тем самым увеличивая перенос глюкозы типа 4 (GLUT4).

На состояние диабетических крыс, индуцированных стрептозотоцином (STZ), ПК оказывает заметный гипогликемический эффект, тогда как у крыс с диабетом (с высоким содержанием жиров (HFD) ПК увеличивает утилизацию глюкозы и улучшает чувствительность к инсулину. Добавление ПК инвертировало STZ- и HFD-индуцированное увеличение экспрессии фосфоенолпируваткарбоксихиназы (PEPCK) в печени и STZ- и HFD-индуцированное снижение экспрессии GLUT4 в скелетных мышцах. Кроме того, устраняет дефекты памяти и проблемы с обучением благодаря улучшению когнитивных функций у здоровых крыс, подавляя гипергликемию и перекисное окисление липидов. [58]

### ВЫВОДЫ

Таким образом, следует отметить, что ранее исследования на наличие розмариновой кислоты в составе местных растений в Казахстане не предпринимались. Приведенные сведения из литературных источников, касающиеся биологических свойств розмарино-

вой кислоты, свидетельствуют о перспективности данного соединения в качестве источника для создания новых эффективных лекарственных средств антимикробного, антиоксидантного, противовирусного, противоопухолевого, противовоспалительного действия.

### SUMMARY

BADEKOVA K.J.<sup>1</sup>, LEVAYA Y.K.<sup>1</sup>,  
ATAZHANOVA G.A.<sup>1</sup>, ZHOLDASBAEV M.E.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Karaganda Medical University

### BIOLOGICAL PROPERTIES OF ROSMARINIC ACID

Rosmarinic acid (RK) is an ester of caffeic acid and 3,4-dihydroxyphenyl lactic acid. Rosmarinic acid is of great interest for use in pharmacy and medicine, as a substance with high antioxidant, antimicrobial, immunostimulating, antiviral, antitumor activity. The purpose of this review is to describe the biological properties of rosmarinic acid and to note its therapeutic potential against various diseases.

**Keywords:** rosmarinic acid, families, bacterial strains, antibiotics, expression, immunostimulants.

### Литература:

1. Ekambaran S.P., Perumal S.S., Balakrishnan A., Marappan N., Gajendran S.S., Viswanathan V. Antibacterial synergy between rosmarinic acid and antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. – J. Intercult. Ethnopharmacol. – 2016. – №5. – P. 358-363.
2. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Розмариновая кислота: источники и биологическая активность. – Растительные ресурсы. – 2012. – Т.48, вып. 3. – С. 453-468.
3. Swamy M.K., Sinniah U.R., Ghasemzadeh A. Anticancer potential of rosmarinic acid and its improved production through biotechnological interventions and functional genomics. – Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2018. – №102 (18). – P. 7775-7793.
4. Yao Y., Mao J., Xu S., Zhao L., Long L., Chen L., Li D., Lu S. Rosmarinic acid inhibits nicotine-induced C-reactive protein generation by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in smooth muscle cells. – J. Cell. Physiol. – 2019. – №234 (2). – P. 1758-1767.
5. Yu C., Chen D.Q., Liu H.X., Li W.B., Lu J.W., Feng J.F. Rosmarinic acid reduces the resistance of gastric carcinoma cells to 5-fluorouracil by downregulating FOXO4-targeting miR-6785-5p. – Biomed. Pharmacother. – 2019. – №109. – P. 2327-2334.
6. Dubois M., Bailly F., Mbemba G., Mouscadet J.F., Debyser Z., Witvrouw M., Cotelle P. Reaction of rosmarinic acid with nitrite ions in acidic conditions: discovery of nitro- and dinitrorosmarinic acids as new anti-HIV-1 agents. – Journal of Medical Chemistry. – 2008. – Vol. 51. – №8. – P. 2575-2579.
7. Swarup V., Ghosh J., Ghosh S., Saxena A. Basu A. Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis. – Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – Vol. 51. – №9. – P. 3367-3370.
8. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Попов А.М., Артюков А.А., Майстровская О.С., Козловская Э.П. Противовирусная активность комплексного препарата розмариновой кислоты, полученной из *Zostera asiatica*, в отношении возбудителя клещевого энцефалита. – Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 86-88.
9. Jiang W.L., Chen X.G., Qu G.W., Yue X.D., Zhu H.B., Tian J.W., Fu F.H. Rosmarinic acid protects against experimental sepsis by inhibiting proinflammatory factor release and ameliorating hemodynamics. – Shock. – 2009. – Vol. 32. – №6. – P. 608-613.
10. Lee J., Jung E., Kim Y., Lee J., Park J., Hong S., Hyun C.G., Park D., Kim Y.S. Rosmarinic acid as a downstream inhibitor of IKK- $\beta$  in TNF- $\alpha$ -induced upregulation of CCL11 and CCR3. – Br. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 148. – №3. – P. 366-375.
11. Huang N., Hauck C., Yum M.Y., Rizshsky L., Widrechner M.P., McCoy J.A., Murphy P.A., Dixon P.M., Nikolau B.J., Birt D.F. Rosmarinic acid in *Prunella vulgaris* ethanol extract inhibits lipopolysaccharide-induced prostaglandin E2 and nitric oxide in RAW 264.7 mouse macrophages. – J. Agric. Food Chem. – 2009. – Vol. 57. – №22. – P. 10579-10 589.
12. Lee J., Jung E., Koh J., Kim Y.S., Park D. Effect of rosmarinic acid on atopic dermatitis. – International Journal of Dermatology. – 2008. – Vol. 35. – №12. – P. 768-771.
13. Jang A.H., Kim T.H., Kim G.D., Kim J.E., Kim H.J., Kim S.S., Jin Y.H., Park Y.S., Park C.S. Rosmarinic acid attenuates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. – Int. Immunopharmacol. 2011. – Vol. 11. – №9. – P. 1271-1277.
14. Gamaro G.D. [et al.] Effect of Rosmarinic and Caffeic Acids on Inflammatory and Nociception Process in Rats. – Pharmacology. – 2011. Doi: 10.5402/2011/451682.
15. Bulgakov V.P., Inyushkina Y.V., Fedoreyev S.A. Rosmarinic acid and its derivatives: biotechnology and applications. – Crit. Rev. Biotechnol. – 2012. – №32 (3). – P. 203-217.
16. Nabavi S.F., Tenore G.C., Daglia M., Tundis R., Loizzo M.R., Nabavi S.M. The cellular protective effects of rosmarinic acid: from bench to bedside. – Curr. Neurovasc. Res. – 2015. – №12 (1). – P. 98-105.

17. Han Y.H., Kee J.Y., Hong S.H. Rosmarinic acid activates AMPK to inhibit metastasis of colorectal Cancer. – *Front. Pharmacol.* – 2018. – №9. – 68 p.
18. Jang Y.G., Hwang K.A., Choi K.C., Rosmarinic Acid, a Component of Rosemary Tea, Induced the Cell Cycle Arrest and Apoptosis through Modulation of HDAC2 Expression in Prostate Cancer Cell Lines. – *Nutrients.* – 2018. – №10 (11). – P. 234-254.
19. Ly T.N., Shimoyamada M., Yamauchi R. Isolation and characterization of rosmarinic acid oligomers in *Celastrus hindsii* Benth, leaves and their antioxidative activity. – *J. Agric. Food Chem.* – 2006. – Vol. 54. – №11. – P. 3786-3793 (463).
20. Qiao S., Li W., Tsubouchi R., Haneda M., Murakami K., Takeuchi F., Nisimoto Y., Yoshino M. Rosmarinic acid inhibits the formation of reactive oxygen and nitrogen species in RAW264.7 macrophages. – *Free Radic. Res.* – 2005. – Vol. 39. – №9. – P. 995-1003.
21. Tavafi M., Ahmadvand H. Effect of rosmarinic acid on inhibition of gentamicin induced nephrotoxicity in rats. – *Tissue Cell.* – 2011. – Vol. 43. – №6. – P. 392-397.
22. Moon D.O., Kim M.O., Lee J.D., Choi Y.H., Kim G.Y. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF-alpha-induced NF-kappa B activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. – *Cancer Lett.* – 2010. – №288 (2). – P. 183-19123.
23. Karthik D., Viswanathan P., Anuradha C.V. Administration of rosmarinic acid reduces cardiopathology and blood pressure through inhibition of p22phox NADPH oxidase in fructose-fed hypertensive rats. – *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 58. – №5. – P. 514-521.
24. Psotová J., Chlopčíková S., Míketová P., Simánek V. Cytoprotectivity of *Prunella vulgaris* on doxorubicin-treated rat cardiomyocytes. – *Fitoterapia.* – 2005. – Vol. 76. – №6. – P. 556-561.
25. Areti A., Komirishetty P., Kalvala A.K., Nellaiappan K., Kumar A. Rosmarinic acid mitigates mitochondrial dysfunction and spinal glial activation in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. – *Mol. Neurobiol.* – 2018. – №55 (9). – P. 7463-7475.
26. Gao L. P., Wei H. L., Zhao H.S., Xiao S.Y., Zheng R.L. Antiapoptotic and antioxidant effects of rosmarinic acid in astrocytes. – *Pharmazie.* – 2005. – Vol. 60. – №1. – P. 62-65.
27. Fadel O.E., Kirat K., Morandat S. The natural antioxidant rosmarinic acid spontaneously penetrates membranes to inhibit lipid peroxidation in situ. – *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1808. – №12. – P. 2973-2980.
28. Prasansuttiporn T., Nakajima M., Kunawarote S., Foxton R.M., Tagami J. Effect of reducing agents on bond strength to NaOCl-treated dentin. – *Dent. Mater.* – 2011. – Vol. 27. – №3. – P. 229-234.
29. Ren P., Jiang H., Li R., Wang J., Song N., Xu H.M., Xie J.X. Rosmarinic acid inhibits 6-OHDA-induced neurotoxicity by anti-oxidation in MES23.5 cells. – *J. Mol. Neurosci.* – 2009. – Vol. 39. – №2. – P. 220-225.
30. Psotova J., Svobodova A., Kolarova H., Walterova D. Photoprotective properties of *Prunella vulgaris* and rosmarinic acid on human keratinocytes. – *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2006. – Vol. 84. – №3. – P. 167-174.
31. Sánchez-Campillo M., Gabaldon J.A., Castillo J., Benavente-García O., Del Baño M.J., Alcaraz M., Vicente V., Alvarez N., Lozano J.A. Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations. – *Food Chem. Toxicol.* – 2009. – Vol. 47. – №2. – P. 386-392.
32. Alcaraz M., Armero D., Martínez-Beneyto Y., Castillo J., Benavente-García O., Fernández H., Alcaraz-Saura M., Canteras M. Chemical ge-459 oprotection: reducing biological damage to as low as reasonably achievable levels. – *Dentomaxillofac. Radiol.* – 2011. – Vol. 40. – №5. – P. 310-314.
33. Vostálová J., Zdarilová A., Svobodová A. *Prunella vulgaris* extract and rosmarinic acid prevent UVB-induced DNA damage and oxidative stress in HaCaT keratinocytes. – *Arch. Dermatol. Res.* – 2010. – Vol. 302. – №3. – P. 171-181.
34. Lee J., Kim Y.S., Park D. Rosmarinic acid induces melanogenesis through protein kinase A activation signaling. – *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 74. – №7. – P. 960-968.
35. Swamy M.K., Sinniah U.R., Ghasemzadeh A. Anticancer potential of rosmarinic acid and its improved production through biotechnological interventions and functional genomics. – *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2018. – №102 (18). – P. 7775-7793.
36. Furtado R.A., de Araujo F.R., Resende F.A., Cunha W.R., Tavares D.C. Protective effect of rosmarinic acid on V79 cells evaluated by the micronucleus and comet assays. – *J. Appl. Toxicol.* – 2010. – Vol. 30. – №3. – P. 254-259.
37. Amoah S.K., Sandjo L.P., Kratz J.M., Biavatti M.W. Rosmarinic acid – Pharmaceutical and clinical aspects. – *Planta Med.* – 2016. – №82 (5). – P. 388-406.
38. Osakabe N., Takano H., Sanbongi C., Yasuda A., Yanagisawa R., Inoue K., Yoshikawa T. Anti-inflammatory and anti-allergic effect of rosmarinic acid (RA); inhibition of seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SAR) and its mechanism. – *BioFactors.* – 2014. – Vol. 21. – №1-4. – P. 127-131.
39. Takano H., Osakabe N., Sanbongi C., Yanagisawa R., Inoue K., Yasuda A., Natsume M., Baba S., Ichiishi E., Yoshikawa T. – Extract of *Perilla frutescens* enriched for rosmarinic acid, a polyphenolic phytochemical, inhibits seasonal allergic rhinoconjunctivitis in humans. – *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2004. – Vol. 229. – №3. – P. 247-254.
40. Park C.S., Ahn H.J., Park Y.S., Kim H.M. Effect of *Perilla frutescens* var. *acuta* Kudo and rosmarinic acid on allergic inflammatory reactions. – *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2011. – Vol. 236. – №9. – P. 99-106.
41. Sanbongi C., Takano H., Osakabe N., Sasa N., Natsume M., Yanagisawa R., Inoue K.I., Sadakane K., Ichinose T., Yoshikawa T. Rosmarinic acid in perilla extract inhibits allergic inflammation induced by mite allergen, in a mouse model. – *Clin. Exp. Allergy.* – 2014. – Vol. 34. – №6. – P. 971-977.
42. Hsu Y.C., Cheng C.P., Chang D.M. *Plectranthus amboinicus* attenuates inflammatory bone erosion in mice with collagen-induced arthritis by downregulation of RANKL-induced NFATc1 expression. – *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38. – №9. – P. 1844-1857.
43. Makino T., Ono T., Muso E., Yoshida H., Honda G., Sasayama S. Inhibitory effects of rosmarinic acid on the proliferation of cultured murine mesangial cells. – *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 15. – №8. – P. 1140-1145.
44. Youn J., Lee K.H., Won J., Huh S.J., Yun H.S., Cho W.G., Paik D.J. Beneficial effects of rosmarinic acid on suppression of collagen induced arthritis. – *J. Rheumatol.* – Vol. 30. – №6. – P. 1203-1207.
45. Zdarilová A., Svobodová A., Simánek V., Ulrichová J. *Prunella vulgaris* extract and rosmarinic acid suppress lipopolysaccharide-induced alteration in human gingival fibroblasts. – *Toxicol. In Vitro.* – 2009. – Vol. 23. – №3. – P. 386-392.
46. Mahmoud Alagawany, Mohamed Ezzat Abd El-Hack, Mayada Ragab Farag, Marappan Gopi, Kumaragurubaran Karthik, Yashpal

- Singh Malik, Kuldeep Dhama. Rosmarinic acid: modes of action, medicinal values and health benefits. – *Animal Health Research Reviews*. Doi:10.1017/S1466252317000081.
47. Rahmatullah et al. Rosmarinic ACID: A review of its anticancer action. – *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol 3. – Issue 9.
  48. Xavier C.P., Lima C.F., Fernandes-Ferreira M., Pereira-Wilson C. Salvia fruticosa, Salvia officinalis, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. – *Nutr. Cancer*. – 2009. – Vol. 61. – №4. – P. 564-571.
  49. Yoshida M., Fuchigami M., Nagao T., Okabe H., Matsunaga K., Takata J., Karube Y., Tsuchihashi R., Kinjo J., Mihashi K., Fujioka T. Antiproliferative constituents from Umbelliferae plants VII. Active triterpenes and rosmarinic acid from Centella asiatica. – *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28. – №1. – P. 173-175.
  50. Kolettas E., Thomas C., Leneti E., Skoufos I., Mbatsi C., Sisoula C., Manos G., Evangelou A. Rosmarinic acid failed to suppress hydrogen peroxide-induced apoptosis but induced apoptosis of Jurkat cells which was suppressed by Bcl-2. – *Mol. Cell. Biochem.* – 2006. – Vol. 285. – №12. – P. 111-120.
  51. Moon D.O., Kim M.O., Lee J.D., Choi Y.H., Kim G.Y. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. – *Cancer Lett.* – 2010. – Vol. 288. – №2. – P. 183-191.
  52. Xu Y., Xu G., Li U.L., Xu D., Liu J. Anti-invasion effect of rosmarinic acid via the extracellular signal-regulated kinase and oxidation-reduction pathway in Ls174-T cells. *J. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 111. – №2. – P. 370-379.
  53. Xu Y., Jiang Z., Ji G., Liu J. Inhibition of bone metastasis from breast carcinoma by rosmarinic acid. – *Planta Med.* – 2010. – Vol. 76. – №10. P. 956-962.
  54. Zhang J.J., Wang Y.L., Feng X.B., Song X.D., Liu W.B. Rosmarinic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatic stellate cells. – *Biol. Pharm. Bull.* – 2011. – Vol. 34. – №3. – P. 343-348.
  55. Huang S.S., Zheng R.L. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro. – *Cancer Lett.* – 2006. – Vol. 239. – №2. – P. 271-280, 461.
  56. Kim K.H., Sander M., Weitzel C., Wolters S. Evolution of rosmarinic acid biosynthesis. – *Phytochemistry*. – 2009. – Vol. 70. – №15,16. – P. 1663-1679.
  57. Kim D.S., Kim H.R., Woo E.R., Hong S.T., Chae H.J., Chae S.W. Inhibitory effects of rosmarinic acid on adriamycin-induced apoptosis in H9c2 cardiac muscle cells by inhibiting reactive oxygen species and the activations of c-Jun N-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase. – *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 70. – №7. – P. 1066-1078.
  58. Muhammad Nadeem, et al. Therapeutic Potential of Rosmarinic Acid: A Comprehensive Review. – *Appl. Sci.* – 2019. – №9. – P. 3139. Doi: .3390/app9153139.
  59. Moreno S., Scheyer T., Romano C.S. and Vojnov A.A. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. – *Radical Research*. – 2006. – №40. – P. 223-231.
  60. Benedec D., Hanganu D., Oniga I., Tiperchiu B., Olah N.K., Raita O., Bischin C., Dumitrescu R.S. and Vlase L. – Assessment of rosmarinic acid content in six Lamiaceae species extracts and their antioxidant and antimicrobial potential. – *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – №28. – P. 2297-2303.
  61. Rocio-Teruel R.M., Garrido M.D., Espinosa M.C. and Linares M.B. Effect of different format-solvent rosemary extracts (*Rosmarinus officinalis*) on frozen chicken nuggets quality. – *Food Chemistry*. – 2015. – №172. – P. 40-46.
  62. Hur Y.-G., Yun Y. and Won . Rosmarinic acid induces p53-dependent apoptosis in Jurkat and peripheral T cells via mitochondrial pathway independent from Fas/Fas ligand interaction. – *Journal of Immunology*. – 2003. – №172. – P. 79-87.
  63. Lembo S., Balato A., Di Caprio R., Cirillo T., Giannini V., Gasparri F. and Monfrecola G. The modulatory effect of ellagic acid and rosmarinic acid on ultraviolet-B-induced cytokine/chemokine gene expression in skin keratinocyte (HaCaT) cells. – *Biomed Research International*. – 2014. – P. 346-793. Doi: 10.1155/2014/346793.
  64. Rocha J., Eduardo-Figueira M., Barateiro A., Fernandes A., Brites D., Bronze R., Duarte C.M., Serra A.T., Pinto R. and Freitas M. Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of *Rosmarinus officinalis* in rat models of local and systemic inflammation. – *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – 2015. – №116. – P. 398-413.
  65. Fernando P.M., Piao M.J., Kang K.A., Ryu Y.S., Hewage S.R., Chae S.W. and Hyun J.W. Rosmarinic acid attenuates cell damage against UVB radiation-induced oxidative stress via enhancing antioxidant effects in human HaCaT cells. – *Biomolecules & Therapeutics (Seoul)*. – 2016. – №24. – P. 75-84.
  66. Fallarini S., Miglio G. and Paoletti T. Clovamide and rosmarinic acid induce neuroprotective effects in in vitro models of neuronal death. – *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – №157. – P. 1072-1084.
  67. Alkam T., Nitta A., Mizoguchi H., Itoh A. and Nabeshima T. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by A $\beta$ 25-35. – *Behavioural Brain Research*. – 2007. – №180. – P. 139-145.
  68. Zhu F., Asada T., Sato A., Koi Y., Nishiwaki H. and Tamura H. Rosmarinic acid extract for antioxidant, antiallergic and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities, isolated by supramolecular technique and solvent extraction from perilla leaves. – *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2014. – №62. – P. 885-892.
  69. Hossain M.S., Rahman S. Anwarul Bashar ABM, Jahan R, Al-Nahain A and Rahmatullah M. Rosmarinic acid: a review of its anticancer action. – *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – №3. – P. 57-70.
  70. Scheckel K.A., Degner S.C. and Romagnolo D.F. Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and non-malignant cell lines. – *Journal of Nutrition*. – 2008. – №138. – P. 2098-2105.
  71. Bulgakov V.P., Inyushkina Y.V. and Fedoreyev S.A. Rosmarinic acid and its derivatives: biotechnology and applications. – *Critical Reviews in Biotechnology*. – 2012. – №32. – P. 203-217.
  72. Luño V., Gil L., Olaciregui M., González N., Jerez R.A. and de Blas I. Rosmarinic acid improves function and in vitro fertilising ability of boar sperm after cryopreservation. – *Cryobiology*. – 2014. – №69. – P. 157-162.
  73. Runtuwene J., Cheng K.C., Asakawa A., Amitani H., Amitani M., Morinaga A., Takimoto Y., Kairupan B.H.R. and Inui A. Rosmarinic acid ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity in diabetic rats, potentially by modulating the expression of PEPCK and GLUT4. – *Journal of Drug Design, Development and Therapy*. – 2016. – №10. – P. 2193-2202.
  74. Luan H., Kan Z., Xu Y., Lv C. and Jiang W. Rosmarinic acid protects against experimental diabetes with cerebral ischemia: relation to inflammation response. – *Journal of Neuroinflammation*. – 2013. – №10. – P. 28-42.