



Технология сухого экстракта лабазника вязолистного и первичная оценка профиля его безопасности

Е. Ю. Авдеева✉, М. Г. Скороходова, В. В. Шейкин, Т. В. Кадырова, М. В. Белоусов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

✉ Контактное лицо: Авдеева Елена Юрьевна. E-mail: elenaavdeev@yandex.ru

ORCID: Е. Ю. Авдеева – <https://orcid.org/0000-0001-7061-9843>; М. Г. Скороходова – <https://orcid.org/0000-0002-4362-4206>;
В. В. Шейкин – <https://orcid.org/0000-0002-0600-5764>; Т. В. Кадырова – <https://orcid.org/0000-0002-2119-0259>;
М. В. Белоусов – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Статья поступила: 20.12.2023

Статья принята в печать: 02.05.2024

Статья опубликована: 03.05.2024

Резюме

Введение. Лекарственные средства природного происхождения отличаются рядом преимуществ по сравнению с синтетическими препаратами и занимают существенную долю в ассортименте аптек. Потенциал с точки зрения разработки новых фитопрепаратов имеет лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., сем. *Rosaceae*), отличающийся богатым составом фенольных соединений и разнообразными видами биологической активности. В эксперименте *in vivo* экстракт *F. ulmaria* проявил иммуномодулирующую, противовоспалительную, остеогенную активность и эффективно стимулировал миелопоэз в условиях микробного поражения костной ткани.

Цель. Отработка оптимальной технологии получения сухого экстракта *F. ulmaria* методом ремацерации и исследование его острой токсичности.

Материалы и методы. Технологию получения экстракта отработывали в лабораторном реакторе, снабженном обогревающей водяной рубашкой и мешалкой. Содержание флавоноидов определяли методом дифференциальной спектрометрии. Сыпучесть определяли на тестере для определения сыпучести порошков и гранул, насыпную плотность – на тестере насыпной плотности порошков и гранулятов, влажность – на анализаторе влажности. Определение острой токсичности проводили на белых крысах линии Вистар обоего пола.

Результаты и обсуждение. Сухой экстракт *F. ulmaria*, полученный методом ремацерации 70%-м этанолом, эффективен в условиях микробного поражения костной ткани и костного мозга, что определило выбор экстрагента и вид экстракта. Определены оптимальные параметры получения экстракта (трехкратная ремацерация при температуре водяной рубашки 80 °С, соотношение сырья и экстрагента 1:14, время 30 мин), его основные технологические характеристики и предложен способ их улучшения путем влажного гранулирования. При исследовании острой токсичности экстракта, согласно результатам токсикометрии на протяжении 14 дней после введения и данным некропсии, исследуемый экстракт отнесен к малотоксичным и малоопасным веществам.

Заключение. Сухой экстракт *F. ulmaria*, полученный методом ремацерации с помощью 70%-го этанола, обладает специфической активностью в условиях микробного поражения костной ткани. Оптимальные параметры экстракции позволяют повысить выход целевых компонентов, технологические параметры экстракта целесообразно улучшить методом влажного гранулирования. Оценка острой токсичности сухого экстракта *F. ulmaria* наряду с высокой биологической активностью дает перспективу для его дальнейшего изучения и внедрения в медицинскую практику.

Ключевые слова: *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., сухой экстракт, технология, ремацерация, флавоноиды, острая токсичность

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

Вклад авторов. Е. Ю. Авдеева, М. В. Белоусов планировали и разрабатывали эксперименты. Е. Ю. Авдеева, М. Г. Скороходова, В. В. Шейкин, Т. В. Кадырова осуществляли эксперименты. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Соответствие принципам этики. При проведении экспериментов руководствовались принципами, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (закключение № 5539 от 02.10.2017).

Для цитирования: Авдеева Е. Ю., Скороходова М. Г., Шейкин В. В., Кадырова Т. В., Белоусов М. В. Технология сухого экстракта лабазника вязолистного и первичная оценка профиля его безопасности. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(2):84–92. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-2-1682>

Technology of dry extract from the *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and preliminary assessment of its safety profile

Elena Yu. Avdeeva✉, Marina G. Skorokhodova, Vladimir V. Sheikin, Tatyana V. Kadyrova, Mikhail V. Belousov

Siberian State Medical University, SSMU. 2, Moskovskij trakt, Tomsk, 634050, Russia

✉ Corresponding author: Elena Yu. Avdeeva. E-mail: elenaavdeev@yandex.ru

© Авдеева Е. Ю., Скороходова М. Г., Шейкин В. В., Кадырова Т. В., Белоусов М. В., 2024

© Avdeeva E. Yu., Skorokhodova M. G., Sheikin V. V., Kadyrova T. V., Belousov M. V., 2024

ORCID: Elena Yu. Avdeeva – <https://orcid.org/0000-0001-7061-9843>; Marina G. Skorokhodova – <https://orcid.org/0000-0002-4362-4206>;
Vladimir V. Sheikin – <https://orcid.org/0000-0002-0600-5764>; Tatyana V. Kadyrova – <https://orcid.org/0000-0002-2119-0259>;
Mikhail V. Belousov – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Received: 20.12.2023 Accepted: 02.05.2024 Published: 03.05.2024

Abstract

Introduction. Medicines of natural origin have advantages over synthetic drugs and occupy a significant share in the assortment of pharmacies. *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., characterized by a chemical composition rich in phenolic compounds and various types of biological activity has the potential in terms of the development of new herbal medicines. In an in vivo experiment, *F. ulmaria* extract showed immunomodulatory, anti-inflammatory, osteogenic activity and effectively stimulated myelopoiesis in conditions of microbial damage of bone tissue.

Aim. Development of an optimal technology for obtaining dry extract of *F. ulmaria* by remaceration and investigation of its acute toxicity.

Materials and methods. The technology of extract was developed in a laboratory reactor equipped with a water heater jacket and a stirrer. The content of flavonoids was determined by differential spectrometry. Flowability was determined on a flowability tester for powders and granules, bulk density was determined on a bulk density tester for powders and granules, moisture content was developed on a moisture content analyzer. Acute toxicity was determined on Wistar rats.

Results and discussion. The dry extract of *F. ulmaria*, obtained using 70 % ethanol by remaceration, is effective in conditions of microbial damage of bone tissue and bone marrow, which determined the choice of extragent and the type of extract. The optimal parameters for obtaining the extract were determined (three-fold maceration at a water jacket temperature of 80 °C, the ratio of raw materials to extragent 1:14, time 30 min), its main technological characteristics were determined and a wet granulation method for improving them was proposed. In the study of acute toxicity of the extract, according to the results of toxicometry for 14 days after administration and necropsy data, the studied extract was classified as low-toxic substance.

Conclusion. The dry extract of *F. ulmaria*, obtained by remaceration using 70 % ethanol, has specific activity in conditions of microbial damage to bone tissue. Optimal extraction parameters allow to increase the yield of target components, it is advisable to improve the technological parameters of the extract by wet granulation. The assessment of the safety profile of the dry extract from *F. ulmaria*, along with its high biological activity, provides a perspective for its further study and implementation into medical practice.

Keywords: *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., dry extract, technology, remaceration, flavonoids, acute toxicity

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. Elena Yu. Avdeeva, Mikhail V. Belousov planned and developed experiments. Elena Yu. Avdeeva, Marina G. Skorokhodova, Vladimir V. Sheikin, Tatyana V. Kadyrova carried out experiments. All authors participated in the discussion of the results.

Compliance with the principles of ethics. The experimental studies were governed the principles set out in the European Community directives (86/609/EEC) and the Helsinki Declaration and were approved by the local ethical Committee of the Siberian State Medical University (conclusion No. 5539 dated 02.10.2017).

For citation: Avdeeva E. Yu., Skorokhodova M. G., Sheikin V. V., Kadyrova T. V., Belousov M. V. Technology of dry extract from the *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and preliminary assessment of its safety profile. *Drug development & registration*. 2024;13(2):84–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-2-1682>

ВВЕДЕНИЕ

В номенклатуре лекарственных средств, применяемых в медицинской практике, определенную долю занимают фитопрепараты. Будучи сложными по составу, фитопрепараты оказывают многостороннее системное действие на организм, как правило, малотоксичны, редко оказывают побочное действие и дают возможность длительного приема, что особенно ценно при терапии хронических патологий, профилактике и реабилитации.

Значительный потенциал с точки зрения разработки новых фитопрепаратов и биологически активных добавок имеет лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., сем. *Rosaceae*), химический состав и биологическая активность которого довольно хорошо изучены. Растение содержит комплекс биологически активных веществ, представленный преимущественно фенольными соединениями [1–2]. В

надземной части *F. ulmaria* обнаружен широкий набор фенолокислот (салициловая, галловая, *n*-кумаровая, хлорогеновая, кофейная, анисовая и др.), флавоноидов (кемпферол, кверцетин, лютеолин, спиреозид, гиперозид, рутин, авикулярин, кемпферол-4'-глюкозид, изокверцитрин, филимарин) и эллаготанинов (эллаговая кислота, телимаграндин II, ругозин D) [3–6]. Причем содержание фенолокислот в надземной части *F. ulmaria* в пересчете на кофейную кислоту составляет 1,9–2,3 % [5], флавоноидов – 4,0–9,8 %, дубильных веществ – порядка 7,3–11,9 % [3].

Лабазник вязолистный обладает широким спектром биологической активности. Экспериментально выявлена противовоспалительная [7–9], антиоксидантная [2, 9–10], диуретическая [11], антидепрессантная [12], гастропротекторная [10], гепатопротекторная [13], ноотропная [14], противоопухолевая [15], противоподагрическая [16] активность *F. ulmaria*.

В результате экспериментов, проводимых в условиях хронического модельного остеомиелита, и терапии с применением сухого экстракта *F. ulmaria*, полученного с помощью 70%-го этанола методом ремацерации, наблюдается уменьшение воспалительного процесса в зоне поражения, нормализация показателей иммунологической реактивности, выраженная активация регенераторных процессов в костной ткани. В костном мозге выявлена стимуляция гранулопоэза с достоверным увеличением количества миелобластов и зрелых форм гранулоцитов по сравнению с контролем (животные с модельным остеомиелитом, не получавшие лечения) [17–18]. Таким образом, экстракт *F. ulmaria* является перспективным кандидатом для расширения арсенала средств с иммуномодулирующей, противовоспалительной, остеогенной активностью, стимулирующих миелопоэз в условиях микробного поражения костной ткани.

Отработка оптимальной технологии, оценка эффективности и безопасности прототипа нового лекарственного средства является необходимым и важным этапом на пути его разработки [19]. Поэтому **целью настоящей работы** явился выбор оптимальных параметров извлечения целевых компонентов экстракта лабазника вязолистного, эффективного в условиях микробного поражения костной ткани, отработка технологии получения сухого экстракта и исследование его острой токсичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали надземную часть лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), собранную в фазу цветения в июле 2017 г. в Томской области в окрестностях п. Межениновка. Воздушно-сухой растительный материал с влажностью $6,5 \pm 0,5$ % измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 2 мм. Технологический процесс моделировали в лабораторном реакторе (Radley's, Великобритания), снабженном обогреваемой водяной рубашкой и мешалкой RZR 2020 (Heidolph Instruments GmbH & Co KG, Германия) при скорости 300 об/мин. Экстракцию сырья осуществляли методом ремацерации при температуре водяной рубашки 80 °С, используя 70%-й водный этанол в качестве экстрагента. Экстракты, полученные после каждого приема экстракции, объединяли, экстрагент удаляли под вакуумом при температуре не выше 50 °С. Сконцентрированный густой экстракт высушивали методом конвективной сушки до содержания влаги не более 5 %.

Для определения содержания флавоноидов 0,1 г (точная навеска) сухого экстракта растворяли в 70%-м этаноле в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводили тем же этанолом до метки (раствор А). 20 мл раствора А помещали в колбу со шлифом вместимостью 50 мл, прибавляли 1 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и нагревали на кипя-

щей водяной бане с обратным холодильником в течение 2 ч. 1,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 3 мл 5%-го этанольного раствора алюминия хлорида и доводили 95%-м этанолом до метки. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре при 425 нм через 45 мин. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца кверцетина. Для этого 1 мл 0,02%-го стандартного раствора кверцетина помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 3 мл 5%-го раствора алюминия хлорида и доводили 95%-м этанолом до метки.

Приготовление раствора стандартного образца кверцетина: 0,0100 г (точная навеска) ГСО кверцетина, высушенного до постоянной массы при температуре 100–105 °С, растворяли в мерной колбе вместимостью 50 мл в 20 мл 95%-го этанола, прибавляли 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты и доводили объем раствора тем же этанолом до метки.

Расчет содержания суммы флавоноидов (%) осуществляли по формуле:

$$X\% = \frac{A \cdot M_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot M \cdot 1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot (100 - W)} = \frac{A \cdot M_0 \cdot 10\,000}{A_0 \cdot M \cdot (100 - W)},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность ГСО кверцетина; M_0 – масса ГСО кверцетина, г; M – масса навески экстракта, г; W – содержание влаги в экстракте, %.

Сыпучесть сухого экстракта определяли на тестере для определения сыпучести порошков и гранул GTL (ERWEKA GmbH, Германия). Сыпучесть выражали через объем порошка, прошедшего через отверстие воронки за единицу времени, и рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{m}{F \cdot t},$$

где C – сыпучесть, г/(см² · с); m – масса порошка, взятого для испытания, г; F – площадь сечения нижней части воронки; t – время высыпания порошка, с.

Насыпную плотность определяли на тестере насыпной плотности порошков и гранулятов SVM 101 (ERWEKA GmbH, Германия) и вычисляли по формуле:

$$\text{НП} = \frac{m}{V},$$

где НП – насыпная плотность порошка, г/см³; V – объем порошка после уплотнения, см³; m – масса порошка, взятого для анализа, г.

Влажность экстракта и гранул определяли на анализаторе влажности AND MS-70 (Япония).

Определение острой токсичности [20] проводили на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 280–300 г (лаборатория биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ, г. Томск). Животных содержали в

стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище.

Животных распределяли на три группы: интактные (группа 1) и получавшие дозы соответственно 5000 мг/кг (группа 2) и 10 000 мг/кг (группа 3). Экстракт вводили через зонд в желудок в виде водной суспензии. Для достижения больших доз экстракт вводили повторно с интервалом в 20–30 минут. Острую токсичность оценивали по нервно-соматическим показателям, данным анализов крови, весовым коэффициентам и макроскопическому исследованию внутренних органов. Период наблюдения составил 14 суток. Анализ крови осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе для ветеринарии PCE 90 Vet (High Technology, Inc., США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 17.0, вычисляли среднее арифметическое значение M и его стандартную ошибку m . Для оценки статистической значимости различий применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследованиях, проведенных ранее, было выявлено, что сухой экстракт *F. ulmaria*, полученный с помощью 70%-го этанола методом ремацерации при температуре водяной рубашки 80 °С, эффективен в условиях микробного поражения костной ткани и костного мозга [17–18]. Этот факт определил выбор экстрагента – 70%-го водного этанола, способ экстракции (ремацерация) и вид экстракта (сухой). Кроме того, в экспериментах, проведенных в лабораторных условиях, было обнаружено, что максимальный выход флавоноидов из травы *F. ulmaria* происходит при экстракции сырья, измельченного до 1–2 мм 70%-м водным этанолом при температуре водяной рубашки 80 °С (таблица 1).

Для выбора оптимальных параметров извлечения целевых веществ в условиях моделирования процесса экстракции в лабораторном реакторе варьировали соотношение сырья и экстрагента, время и кратность экстракции (таблица 2). Принимая во внимание содержание суммы флавоноидов в экстракте, оптимальное соотношение сырья и экстрагента составило 1:14. Увеличение времени экстракции при принятом соотношении сырья и экстрагента способствовало выходу экстрактивных веществ, но содержание суммы флавоноидов при этом снижалось. Таким образом, оптимальное время для извлечения целевых веществ составило 30 мин. Также целесообразно увеличение кратности экстракции до трехкратной при принятых соотношении сырья и экстрагента и времени экстракции.

Таблица 1. Влияние концентрации этанола, температуры и измельченности сырья на выход флавоноидов из надземной части *F. ulmaria*

Table 1. Effect of ethanol concentration, temperature and grinding of raw materials on the yield of flavonoids from the aboveground part of *F. ulmaria*

Условия экстракции Extraction conditions		Сумма флавоноидов, % The amount of flavonoids, %
Концентрация этанола, % Ethanol concentration, %	20	2,5 ± 0,1
	40	3,5 ± 0,5
	70	3,9 ± 0,3
	95	2,3 ± 0,1
Температура экстракции, °С Extraction temperature, °C	60	3,0 ± 0,1
	70	3,2 ± 0,1
	80	3,7 ± 0,1
	90	3,4 ± 0,1
Размер частиц, мм Particle size, mm	5	2,5 ± 0,1
	3	3,4 ± 0,1
	2	4,1 ± 0,1
	1	5,1 ± 0,1
	0,5–0,25	2,0 ± 0,1

Таблица 2. Содержание флавоноидов в сухом экстракте *F. ulmaria* в зависимости от изменения параметров экстракции

Table 2. The content of flavonoids in the dry extract of *F. ulmaria* depending on the change in extraction parameters

№	Соотношение фаз Phase ratio	Время, ч Time, h	Кратность экстракции Number of extractions	Сумма экстрактивных веществ, г The amount of extractive substances, g	Сумма флавоноидов, % The amount of flavonoids, %
1	1:7	1,0	2	46,50 ± 1,39	4,09 ± 0,12
2	1:10	1,0	2	48,88 ± 1,50	4,06 ± 0,10
3	1:14	1,0	2	47,72 ± 1,43	4,81 ± 0,14
4	1:14	0,5	2	44,14 ± 1,32	6,41 ± 0,19
5	1:14	2,0	2	48,20 ± 1,45	3,88 ± 0,12
6	1:14	0,5	3	45,76 ± 1,40	6,53 ± 0,20

С использованием оптимальных параметров (трехкратная экстракция, соотношение сырья и экстрагента 1:14, время 30 мин) в лабораторном экстракторе, снабженном обогревающейся водяной рубашкой и мешалкой, были получены 5 серий сухого экстракта *F. ulmaria* с целью исследования технологических параметров. Во всех сериях сухой экстракт представлял собой темно-зеленый порошок с приятным запахом. Влажность сухого экстракта составила 4,25 ± 0,55 %, сумма флавоноидов в пересчете на кверцетин – 6,50 ± 0,20 %.

С целью дальнейшей разработки предполагаемой лекарственной формы определяли основные технологические параметры сухого экстракта – сыпучесть и насыпную плотность. Проведенные исследования показали, что сухой экстракт лабазника представляет собой несыпучий (0 г/с) порошок с высокой насыпной плотностью ($0,94 \pm 0,05$ г/см³).

Для улучшения технологических параметров экстракт смешивали непосредственно со вспомогательными веществами: наполнителями (лактоза, глюкоза, микрокристаллическая целлюлоза), скользящими (стеарат кальция) – и определяли сыпучесть полученной смеси. Полученные данные позволили сделать заключение, что добавление вспомогательных веществ не улучшает параметр сыпучести до требуемых показателей (таблица 3).

Таблица 3. Сыпучесть смесей сухого экстракта *F. ulmaria* и вспомогательных веществ

Table 3. Flowability of mixtures of dry extract of *F. ulmaria* and excipients

Наполнители Fillers	Сыпучесть, г/см ² · с Flowability, g/cm ² · sec	Сыпучесть, после добавления 1 % стеарата кальция Flowability, after addition of 1 % calcium stearate
Лактоза Lactose	2,275 ± 0,21	2,811 ± 0,25
МКЦ Microcrystalline cellulose	1,744 ± 0,16	1,810 ± 0,17
Глюкоза Glucose	5,233 ± 0,40	3,9 ± 0,29

Так как улучшить технологические параметры экстракта путем перемешивания со вспомогательными веществами не представляется возможным, целесообразно использовать прием гранулирования. Для получения гранулята использовали метод влажного гранулирования. Сухой экстракт смешивали с необходимым количеством наполнителя, к полученной массе добавляли раствор связывающего вещества (70%-й этанол) и перемешивали до образования однородной, влажной, пластичной массы. Полученную массу протирали через лабораторное сито с диаметром отверстия 1 мм. Гранулы сушили конвективным способом при 60 °С (влажность гранул не более 1,5 %) и проводили регрануляцию. Критериями оценки являлись внешний вид (равномерное окрашивание, отсутствие посторонних включений), фракционный состав (основная фракция с размером частиц от 0,5 до 1 мм составила 90 %), сыпучесть, насыпная плотность.

Использование в качестве наполнителя лактозы позволило получить требуемые технологические характеристики (таблица 4): сыпучесть составила в среднем $12,32 \pm 1,19$ г/см² · с, насыпная плотность – $0,69 \pm 0,03$ г/см³. Полученный таким образом гранулят можно использовать в дальнейшем для разработки капсулированной лекарственной формы.

Таблица 4. Изменение сыпучести в зависимости от процентного содержания экстракта *F. ulmaria* в грануляте на основе лактозы и глюкозы

Table 4. Change in flowability depending on the percentage of *F. ulmaria* extract in the granulate based on lactose and glucose

Содержание экстракта, % Extract content, %	Сыпучесть, г/см ² · с Flowability, g/cm ² · sec	
	Лактоза Lactose	Глюкоза Glucose
90	11,30 ± 1,12	8,18 ± 0,79
70	13,35 ± 1,25	7,27 ± 0,68
60	11,26 ± 1,00	9,43 ± 0,92
50	11,31 ± 0,99	7,42 ± 0,69
30	14,40 ± 1,12	7,64 ± 0,70
Среднее значение The average value	12,32 ± 1,19	7,99 ± 0,72

Для первичной оценки безопасности сухого экстракта *F. ulmaria* исследовали его острую токсичность. В течение первых суток после введения экстракта наблюдали клиническую картину интоксикации (таблица 5). У животных групп 2 и 3 отмечались заторможенность, вялость, птоз, брадикардия. Эти симптомы проходили в группе 2 через 3 часа, в группе 3 они были более выражены и сохранялись до 7 часов, частота дыхания в обеих группах нормализовалась только через трое суток. В группах, получавших экстракт, отмечался повышенный диурез в течение трех суток, цвет мочи был ярко-желтым. Достоверных различий в динамике массы тела в группах интактных животных и получавших экстракт не выявили.

На 5-е сутки у животных был осуществлен забор крови. Как видно из таблицы 6, значительных различий в гемограмме интактных и опытных животных не наблюдалось, за исключением того, что в группах 2 и 3 наблюдалась тенденция к уменьшению количества моноцитов и тромбоцитов, а также к увеличению средней концентрации гемоглобина в эритроцитах. На 14-е сутки опыта осуществляли патолого-анатомическое вскрытие. Весовые коэффициенты органов опытных животных (см. таблицу 5), а также их макроскопическая картина не отличались от интактных. Осложнений, гибели животных не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование лабазника вязолистного в официальной медицине имеет реальные перспективы. Разработка и внедрение фитопрепаратов на его основе довольно актуальны, так как доклинические испытания показывают эффективность этого вида, обусловленную богатым составом фенольных компонентов, на различных экспериментальных моделях *in vivo*.

Таблица 5. Нервно-соматические показатели и весовые коэффициенты (ВК) органов крыс после введения сухого экстракта *F. ulmaria* ($M \pm m, n = 10$)

Table 5. Neuromuscular parameters and weight coefficients (WC) of rat organs after administration of dry extract of *F. ulmaria* ($M \pm m, n = 10$)

Определяемые параметры Defined parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
Масса тела, г (до введения / через 2 недели) Body weight, g (before administration / after 2 weeks)	336 ± 32 / 346 ± 34	358 ± 17 / 374 ± 19	359 ± 13 / 371 ± 19
Частота дыхания / мин (до введения / через 3 ч / через 24 ч / через 3 суток) Respiratory rate / min (before administration / after 3 hours / after 24 hours / after 3 days)	112 ± 8 / 82 ± 12 / 116 ± 10 / 115 ± 10	111 ± 3 / 65 ± 5 / 69 ± 9 / 108 ± 4	114 ± 2 / 76 ± 3 / 62 ± 4 / 109 ± 2
Частота сердечных сокращений / мин (до введения / через 3 ч / через 24 ч) Heart rate / min (before administration / after 3 hours / after 24 hours)	310 ± 10 / 320 ± 10 / 310 ± 10	310 ± 10 / 332 ± 20 / 310 ± 10	310 ± 10 / 333 ± 30 / 310 ± 10
Количество перемещений в открытом поле / мин (через 1 ч / 24 ч) Number of movements in the open field / min (after 1 hour / 24 hours)	11 ± 3 / 9 ± 4	4 ± 2 / 11 ± 2	5 ± 3 / 12 ± 5
Реакция на раздражители (в течение 3 ч) Reaction to stimulation (within 3 hours)	+	+++	+++
Птоз (в течение 3 ч) Ptosis (within 3 hours)	–	+	+++
ВК сердца WC of the heart	0,0031 ± 0,0004	0,0035 ± 0,0002	0,0035 ± 0,0002
ВК печени WC of the liver	0,0454 ± 0,0030	0,0438 ± 0,0018	0,0422 ± 0,0020
ВК селезенки WC of the spleen	0,0041 ± 0,0011	0,0043 ± 0,0003	0,0037 ± 0,0010
ВК почек WC of the kidneys	0,0097 ± 0,0008	0,0093 ± 0,0004	0,0088 ± 0,0007

Примечание. «–» – Явления не наблюдали. «+» – Явления слабо выражены. «+++» – Явления сильно выражены.

Note. "–" – No phenomena were observed. "+" – The phenomena are weakly expressed. "+++" – The phenomena are strongly expressed.

Таблица 6. Данные анализов крови крыс после введения сухого экстракта *F. ulmaria* ($M \pm m, n = 10$)

Table 6. Blood test data from rats after administration of dry extract of *F. ulmaria* ($M \pm m, n = 10$)

Определяемые параметры Defined parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
Эритроциты Erythrocytes	9,2 ± 0,4	9,1 ± 0,3	8,7 ± 0,4
Средний объем эритроцита Average erythrocytes volume	59,1 ± 1,5	60,6 ± 1,2	59,5 ± 3,2
Распределение эритроцитов Distribution of erythrocytes	11,9 ± 0,9	11,0 ± 0,3	11,3 ± 0,7
Лейкоциты Leucocytes	22,9 ± 2,3	21,0 ± 4,8	21,2 ± 3,2
Лимфоциты Lymphocytes	15,3 ± 2,8	15,0 ± 3,4	14,6 ± 2,5
Гранулоциты Granulocytes	6,5 ± 0,7	5,4 ± 1,4	5,6 ± 1,8
Моноциты Monocytes	1,2 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,2*
Гемоглобин Hemoglobin	135 ± 11	144 ± 7	136 ± 9
Среднее содержание гемоглобина в эритроците The average hemoglobin content in the erythrocyte	14,5 ± 0,5	15,8 ± 0,4	15,7 ± 0,6

Определяемые параметры Defined parameters	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах The average concentration of hemoglobin in erythrocytes	249 ± 5	262 ± 3	263 ± 6
Гематокрит Hematocrit	54,4±2,8	55,2 ± 2,2	51,5±2,5
Тромбоциты Thrombocytes	654 ± 35	572 ± 73	604 ± 87
Тромбоцитрит Thrombocrit	0,492 ± 0,080	0,389 ± 0,078	0,393 ± 0,094
Средний объем тромбоцита Average thrombocyte volume	7,4 ± 0,2	7,0 ± 0,9	6,6 ± 0,2*
Распределение тромбоцитов Thrombocytes distribution	15,8 ± 0,1	15,4 ± 0,3	15,3 ± 0,2

Примечание. * Различия достоверны в сравнении с группой 1.

Note. *Differences are significant in comparison with group 1.

Научный интерес к разработке препаратов на основе извлечений из цветков и травы лабазника вязолистного подтверждается рядом публикаций. Описаны эксперименты по разработке геля-дерматопротектора с экстрактом из цветков растения [21]. Предложена технология получения сухого экстракта лабазника вязолистного, обладающего ноотропной активностью, методом реперколяции для получения таблеток на его основе [22–24].

В настоящей работе предложен способ получения сухого экстракта *F. ulmaria* методом ремацерации, технологические параметры отработаны в лабораторном реакторе, снабженном обогреваемой водяной рубашкой и мешалкой. Определены некоторые технологические параметры, которые оказались неудовлетворительными. Ввиду того, что улучшить технологические параметры экстракта путем перемешивания со вспомогательными веществами не представляется возможным, предложен оптимальный способ получения гранул, удовлетворяющих технологическим требованиям.

В доклинических испытаниях доказана эффективность полученного сухого экстракта в условиях микробного поражения костной ткани. На этапе разработки нового лекарственного средства, кроме доказательства эффективности, необходима и оценка его безопасности [19]. Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 14 дней после острого введения, а также данные некропсии позволили отнести полученный сухой экстракт *F. ulmaria* к практически нетоксичным веществам по классификации Ходжа и Стернера или к веществам малоопасным (IV класс опасности, ГОСТ 12.1.007-76).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сухой экстракт *F. ulmaria*, полученный методом ремацерации с помощью 70%-го водного этанола, обладает иммуномодулирующей, противовоспалительной, остеогенной активностью и стимулирует миелопоэз в условиях экспериментального микробного поражения костной ткани.

В результате моделирования способа получения экстракта *F. ulmaria* методом ремацерации 70%-м этанолом при температуре водяной рубашки 80 °С в лабораторном реакторе выявили, что максимальный выход целевых компонентов из надземной части происходит при трехкратной экстракции, соотношении сырья и экстрагента 1:14 и времени экстракции 30 мин. Для улучшения технологических параметров экстракта целесообразен метод влажного гранулирования с использованием в качестве наполнителя лактозы, что позволяет получить гранулы с сыпучестью $12,32 \pm 1,19$ г/см²·с и насыпной плотностью порядка $0,69 \pm 0,03$ г/см³.

Оценка острой токсичности полученного сухого экстракта *F. ulmaria* показала, что экстракт относится к малоопасным и малотоксичным веществам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bijttebier S., Van der Auwera A., Voorspoels S., Noten B., Hermans N., Pieters L., Apers S. A first step in the quest for the active constituents in *Filipendula ulmaria* (Meadowsweet): Comprehensive phytochemical identification by liquid chromatography coupled to quadrupole-orbitrap mass spectrometry. *Planta Medica*. 2016;82:559–572. DOI: 10.1055/s-0042-101943.
2. Savina T., Lisun V., Feduraev P., Skrypnik L. Variation in Phenolic Compounds, Antioxidant and Antibacterial Activities of Extracts from Different Plant Organs of Meadowsweet (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.). *Molecules*. 2023;28(8):3512. DOI: 10.3390/molecules28083512.

3. Буданцев А. Л., ред. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euforbiaceae – Haloragaceae. СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК; 2009. 513 с.
4. Olennikov D. N., Kashchenko N. I., Chirikova N. K. Meadowsweet Teas as New Functional Beverages: Comparative Analysis of Nutrients, Phytochemicals and Biological Effects of Four *Filipendula* Species. *Molecules*. 2017;22(1):16. DOI: 10.3390/molecules22010016.
5. Smolarz H. D., Sokolowska-Wosniak A. Chromatographic analysis of phenolic acids in *F. ulmaria* (L.) Maxim. and *F. hexapetala* Gilib. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003;12(1):77–82.
6. Fecka I. Qualitative and quantitative determination of hydrolysable tannins and other polyphenols in herbal products from Meadowsweet and Dog Rose. *Phytochemical Analysis*. 2009;20(3):177–190. DOI: 10.1002/pca.1113.
7. Van der Auwera A., Peeters L., Foubert K., Piazza S., Vanden Berghe W., Hermans N., Pieters L. In Vitro Biotransformation and Anti-Inflammatory Activity of Constituents and Metabolites of *Filipendula ulmaria*. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1291. DOI: 10.3390/pharmaceutics15041291.
8. Горбачева А. В., Аксина С. Г., Пашинский В. Г. Лабазник вязолистный в фитотерапии воспалительных процессов. Томск: Издательство Томского государственного педагогического университета; 2005. 305 с.
9. Samardžić S., Arsenijević J., Božić D., Milenković M., Tešević V., Maksimović Z. Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;213:132–137. DOI: 10.1016/j.jep.2017.11.013.
10. Sukhikh S., Ivanova S., Skrypnik L., Bakhtiyarova A., Larina V., Krol O., Prosekov A., Frolov A., Povodysh M., Babich O. Study of the Antioxidant Properties of *Filipendula ulmaria* and *Alnus glutinosa*. *Plants*. 2022;11(18):2415. DOI: 10.3390/plants11182415.
11. Куркин В. А., Сазанова К. Н., Шарипова С. Х., Зайцева Е. Н., Дубищев А. В., Гладунова Е. П. Диуретическая активность густого экстракта и флавоноидов плодов лабазника вязолистного *Filipendula Ulmaria* (L.) Maxim. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(4):68–72. DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-68-72.
12. Куркин В. А., Сазанова К. Н., Зайцева Е. Н., Шарипова С. Х., Правдивцева О. Е., Авдеева Е. В., Гладунова Е. П., Варина Н. Р. Антидепрессантная активность флавоноидов и густого экстракта плодов лабазника вязолистного. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(8):10–12. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-8-10-12.
13. Шилова И. В., Геренг Е. А., Жаворонок Т. В., Суслов Н. И., Новожеева Т. П. Гепатопротекторные свойства экстракта лабазника вязолистного. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010;2:28–32.
14. Шилова И. В., Самылина И. А., Суслов Н. И. Разработка ноотропных средств на основе растений Сибири. Томск: Печатная мануфактура; 2013. 268 с.
15. Amosova E. N., Shilova I. V., Zueva E. P., Rybalkina O. Yu. Influence of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. Extract on Lewis Lung Carcinoma Development and Cytostatic Therapy Effectiveness in Mice. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53:458–461. DOI: 10.1007/s11094-019-02019-7.
16. Gainche M., Ogeron C., Ripoché I., Senejoux F., Cholet J., Decombat C., Delort L., Berthon J.-Y., Saunier E., Caldefie Chezet F., Chahard P. Xanthine Oxidase Inhibitors from *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and Their Efficient Detections by HPTLC and HPLC Analyses. *Molecules*. 2021;26(7):1939. DOI: 10.3390/molecules26071939.
17. Авдеева Е. Ю., Скороходова М. Г., Суходоло И. В., Порохова Е. Д., Слизовский Г. В., Мушатоватова Л. С., Решетов Я. Е., Иванов С. Д., Белоусов М. В. Эффективность экстрактов *Saussurea controversa* и *Filipendula ulmaria* на фоне антибиотикотерапии остеомиелита в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(12):41–46. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-12-41-46.
18. Перевозчикова Т. В., Авдеева Е. Ю., Файт Е. А., Скороходова М. Г., Краснов Е. А. Влияние экстрактов *Saussurea controversa* и *Filipendula ulmaria* на иммунологическую реактивность крыс с экспериментальным остеомиелитом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(7):16–20. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-7-16-20.
19. Подпружников Ю. В., Немченко А. С., Андрюкова Л. Н., Емшанова С. В., Козельская Т. П., Чистяков В. В. Хрестоматия фармацевтического качества. М.: ООО «Группа Ремедиум»; 2015. 432 с.
20. Миронова А. Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
21. Жилина И. В., Степанова Э. Ф., Голова Г. А. Разработка состава и технология геля с экстрактом из цветков лабазника вязолистного для использования в качестве дерматопротектора. *Фундаментальные исследования*. 2011;9(2):349–351.
22. Крылов Н. Н., Шевченко А. М. Разработка технологии получения сухого экстракта травы лабазника вязолистного. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2016;33(5):141–144.
23. Шилова И. В., Хоружая Т. Г., Самылина И. А. Технология и стандартизация экстрактов лабазника вязолистного. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(5):42–46. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-5-42-46.
24. Шилова И. В., Хоружая Т. Г., Самылина И. А. Разработка состава, технологии и стандартизация таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим. *Химико-фармацевтический журнал*. 2013;47(10):41–44.

REFERENCES

1. Bijttebier S., Van der Auwera A., Voorspoels S., Noten B., Hermans N., Pieters L., Apers S. A first step in the quest for the active constituents in *Filipendula ulmaria* (Meadowsweet): Comprehensive phytochemical identification by liquid chromatography coupled to quadrupole-orbitrap mass spectrometry. *Planta Medica*. 2016;82:559–572. DOI: 10.1055/s-0042-101943.
2. Savina T., Lisun V., Feduraev P., Skrypnik L. Variation in Phenolic Compounds, Antioxidant and Antibacterial Activities of Extracts from Different Plant Organs of Meadowsweet (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.). *Molecules*. 2023;28(8):3512. DOI: 10.3390/molecules28083512.
3. Budantsev A. L., editor. Plant resources of Russia. Wild flowering plants, their component composition and biological activity. Volume 2. Families Actinidiaceae – Malvaceae, Euforbiaceae – Haloragaceae. St. Petersburg.; Moscow: Tovarrishhestvo nauchnyh izdanij KMK; 2009. 513 p. (In Russ.)
4. Olennikov D. N., Kashchenko N. I., Chirikova N. K. Meadowsweet Teas as New Functional Beverages: Comparative Analysis of Nutrients, Phytochemicals and Biological Effects of Four *Filipendula* Species. *Molecules*. 2017;22(1):16. DOI: 10.3390/molecules22010016.
5. Smolarz H. D., Sokolowska-Wosniak A. Chromatographic analysis of phenolic acids in *F. ulmaria* (L.) Maxim. and *F. hexapetala* Gilib. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003;12(1):77–82.
6. Fecka I. Qualitative and quantitative determination of hydrolysable tannins and other polyphenols in herbal products from Meadowsweet and Dog Rose. *Phytochemical Analysis*. 2009;20(3):177–190. DOI: 10.1002/pca.1113.
7. Van der Auwera A., Peeters L., Foubert K., Piazza S., Vanden Berghe W., Hermans N., Pieters L. In Vitro Biotransformation and Anti-Inflammatory Activity of Constituents and Metabolites of *Filipendula ulmaria*. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1291. DOI: 10.3390/pharmaceutics15041291.
8. Gorbacheva A. V., Aksinenko S. G., Pashinsky V. G. Meadowsweet in phytotherapy of inflammatory processes. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta; 2005. 305 p. (In Russ.)
9. Samardžić S., Arsenijević J., Božić D., Milenković M., Tešević V., Maksimović Z. Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;213:132–137. DOI: 10.1016/j.jep.2017.11.013.

10. Sukhikh S., Ivanova S., Skrypnik L., Bakhtiyarova A., Larina V., Krol O., Prosekov A., Frolov A., Povydysh M., Babich O. Study of the Antioxidant Properties of *Filipendula ulmaria* and *Alnus glutinosa*. *Plants*. 2022;11(18):2415. DOI: 10.3390/plants11182415.
11. Kurkin V. A., Sazanova K. N., Sharipova S. K., Zaitceva E. N., Dubishchev A. V., Gladunova E. P. Diuretic activity of thick extract and flavonoids of fruits of the *Filipendula Ulmaria* (L.) Maxim. *Science and innovation in medicine*. 2021;6(4):68–72. (In Russ.) DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-68-72.
12. Kurkin V. A., Sazanova K. N., Zaitseva E. N., Sharipova S. K., Pravdivtseva O. E., Avdeeva E. V., Gladunova E. P., Varina N. R. Anti-depressant activity of flavonoids and thick extract from *Filipendula ulmaria* fruit. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(8):10–12. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-8-10-12.
13. Shilova I. V., Gereng E. A., Zhavoronok T. V., Suslov N. I., Novozheeva T. P. Hepatoprotective properties of the extract of meadowsweet. *Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2010;2:28–32. (In Russ.)
14. Shilova I. V., Samylina I. A., Suslov N. I. Development of nootropic drugs based on Siberian plants. Toms: Pechatnaya manufaktura; 2013. 268 p. (In Russ.)
15. Amosova E. N., Shilova I. V., Zueva E. P., Rybalkina O. Yu. Influence of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. Extract on Lewis Lung Carcinoma Development and Cytostatic Therapy Effectiveness in Mice. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53:458–461. DOI: 10.1007/s11094-019-02019-7.
16. Gainche M., Ogeron C., Ripoché I., Senejoux F., Cholet J., Decombat C., Delort L., Berthon J.-Y., Saunier E., Caldefie Chezet F., Chailard P. Xanthine Oxidase Inhibitors from *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and Their Efficient Detections by HPTLC and HPLC Analyses. *Molecules*. 2021;26(7):1939. DOI: 10.3390/molecules26071939.
17. Avdeeva E. Yu., Skorokhodova M. G., Sukhodolo I. V., Porokhova E. D., Slizovskii G. V., Mushtovatova L. S., Ivanov S. D., Rshetov Ya. E., Belousov M. V. The efficiency of *Saussurea controversa* and *Filipendula ulmaria* extracts on the background of antibiotic therapy of osteomyelitis in experiment. *Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(12):41–46. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-12-41-46.
18. Perevozchikova T. V., Avdeeva E. Yu., Fait E. A., Skorokhodova M. G., Krasnov E. A. Influence of *Saussurea controversa* and *Filipendula ulmaria* extracts on immunological reactivity of rats with experimental osteomyelitis. *Experimental and clinical pharmacology*. 2016;79(7):16–20. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-7-16-20.
19. Podpruzhnikov Yu. V., Nemchenko A. S., Andryukova L. N., Emshanova S. V., Kozelskaya T. P., Chistyakov V. V. Textbook of pharmaceutical quality. Moscow: LLC «Gruppa Remedium»; 2015. 432 p. (In Russ.)
20. Mironova A. N., editor. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)
21. Zhilina I. V., Stepanova E. F., Golova G. A. Working out of structure and technology of gel with the extract from flowers *Filipendula ulmariae* for use as the dermatology overshoe. *Basic research*. 2011;9(2):349–351. (In Russ.)
22. Krylov N. N., Shevchenko A. M. Development of technology for dry meadowsweet herb extract. *Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2016;33(5):141–144. (In Russ.)
23. Shilova I. V., Khoruzhaya T. G., Samylina I. A. Technology and standardization of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. extract. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(5):42–46. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-5-42-46.
24. Shilova I. V., Khoruzhaya T. G., Samylina I. A. Development of composition, technology and standardization of tablets containing dry extract of meadowsweet *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2013;47(10):41–44. (In Russ.)