

АНОТАЦІЯ

Коноваленко І. С. Розробка складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, розробці технології та дослідженню фітопрепаратів у формі збору, сухого та рідкого екстрактів на основі комплексу лікарської рослинної сировини для лікування клімактеричного синдрому.

У першому розділі дисертаційного дослідження проаналізовано та узагальнено етіопатогенетичні аспекти гінекологічних розладів, які спричинені клімактеричним синдромом. Визначено, що клімактеричні розлади впливають на низку органів та систем (серцево–судинну та центральну нервову системи, опорно–руховий апарат), викликають урогенітальні та метаболічні порушення, це вказує на необхідність системного фармакотерапевтичного підходу. Важливою перевагою та перспективою застосування фітотерапевтичних засобів є вплив одразу на декілька ланок патологічного процесу і на відміну від препаратів гормонального походження, мають низьку спорідненість з естрогенними рецепторами, завдяки чому фітоестрогени не впливають на ростові функції і виявляють захисний ефект щодо злякисної та клітинної проліферації тканин ендометрію і молочних залоз.

За результатами аналізу асортименту лікарських препаратів для терапії клімактеричних розладів встановлено, що вітчизняний ринок представлений лише 7 засобами (15 %), які згідно з класифікаційною системою АТС належать до групи N05C M – Снодійні та седативні препарати. Близько половини лікарських форм цієї групи припадає на таблетки, а 25 % асортименту фармацевтичного ринку України становлять рідкі засоби у формі крапель оральних, настоек, еліксирів, сиропів – з них 55 % препарати синтетичного походження, інші природного. Визначено

імпортозалежність та превалювання засобів, які володіють лише седативною активністю, що обумовило необхідність розширення асортименту шляхом розробки препаратів для лікування клімактеричного синдрому з комплексною естрогенною, вегетосудинною, седативною дією та регуляцією ліпідного обміну на основі сировини природного походження.

На підставі аналізу джерел літератури та комп'ютерного прогнозування біологічної активності діючих речовин за програмою PASS для подальших досліджень зі створення фітопрепаратів для негормональної терапії клімактеричного синдрому у формі збору та сухого водного екстракту відібрано: квітки липи серцевидної, трава чебрецю повзучого, трава деревію звичайного, суцвіття конюшини лугової, а для рідкого спиртового екстракту (крапель) – шишки хмелю звичайного, листя кропиви дводомної, листя шавлії лікарської.

У другому розділі обґрунтовано загальну методологію розробки збору, сухого екстракту (Флавоклім) та рідкого спиртового екстракту (Флавоклім–плюс) для лікування клімактеричного синдрому. Наведено характеристику лікарської рослинної сировини і допоміжних речовин, які відібрано для розробки фітопрепаратів; проаналізовано вимоги до якості збору, сухого та рідкого екстрактів. Визначено методи дослідження, що необхідні для фармацевтичної розробки відповідно до вимог Державної Фармакопеї України.

У третьому розділі наведено результати розробки та дослідження лікарського збору та сухого екстракту, отриманого зі збору. Наведено узагальнені результати експериментальних досліджень із визначення показників якості та основних технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, яку вводили до складу збору. Методом тонкошарової хроматографії і адсорбційної спектрофотометрії у водному екстракті зі збору, що містить квітки липи серцелистої, траву чебрецю повзучого, траву деревію звичайного, суцвіття конюшини лучної, виявлено поліфенольні сполуки та флавоноїди. На підставі результатів ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних сполук у водних витяжках лікарської рослинної сировини ефективність екстракції контролювали за виходом поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту та флавоноїдів у перерахунку

на рутин.

Дослідженнями впливу параметрів екстрагування при отриманні водних витяжок із розробленого збору встановлено, що максимальний вихід біологічно активних сполук відбувається при екстракції збору зі ступенем подрібнення 1–3 мм при нагріванні на водяній бані (90 °С) упродовж 15 хв та настоюванні до охолодження – 30–45 хв. За цих умов екстрагуються 0,45 % флавоноїдів у перерахунку на рутин та 4,59 % поліфенольних речовин у перерахунку на галову кислоту. Розроблено технологію виготовлення збору в аптечних та промислових умовах.

Методом дробної трикратної мацерації сировини з використанням екстрагенту (води очищеної) у співвідношенні 1:10 з урахуванням коефіцієнта водопоглинання при температурі 90 °С із подальшим фільтруванням, згущенням та сушінням водної витяжки одержано сухий екстракт, вихід якого у перерахунку на сировину складав 19,2 %. За результатами кількісного визначення біологічно активних речовин встановлено, що сухий екстракт містить 23,5 % поліфенолів у перерахунку на галову кислоту та 2,5 % флавоноїдних сполук у перерахунку на рутин.

Розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів і поліфенольних сполук у зборі та екстракті методом адсорбційної спектрофотометрії. Методом тонкошарової хроматографії ідентифіковано наявність рутину і гіперозиду. Окрім того, для збору визначено параметри стандартизації: опис, втрата в масі при висушуванні, загальна зола, нерозчинна в кислоті хлористоводневій зола, показник набухання, екстрактивні речовини, маса вмісту пакування, мікробіологічна чистота, вміст речовин поліфенольної будови у перерахунку на галову кислоту (не менше 4,0 %), вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин (не менше 0,4 %). Для сухого екстракту зі збору встановлено наступні параметри стандартизації: опис, ідентифікація якісними реакціями на флавоноїди, втрата в масі при висушуванні, маса вмісту пакування, мікробіологічна чистота, вміст речовин поліфенольної будови у перерахунку на галову кислоту (не менше 20,0 %), вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин (не менше 2,0 %).

Мікробіологічними дослідженнями доведено, що збір та сухий екстракт за показниками мікробіологічної чистоти відповідають вимогам Державної Фармакопеї

України категорії А.

Експериментально встановлено стабільність за умов зберігання сухого екстракту у повітронепроникних контейнерах протягом одного року та збору в пакеті поліетиленовому, вкладеному в пачки з картону, протягом двох років за температурою, що не перевищує 25 °С. Доведено, що як збір, так і сухий екстракт при цьому не втрачають своїх якісних показників і відповідають вимогам проектів технологічної інструкції, методикам контролю якості, а також Державної Фармакопеї України.

У четвертому розділі наведено експериментальні дослідження з обґрунтування технології та випробувань рідкого екстракту із суміші лікарської рослинної сировини, що містить шишки хмелю звичайного, листя кропиви дводомної та шавлії лікарської.

За результатами проведених досліджень встановлено відповідність лікарської рослинної сировини, з якої отримували рідкий екстракт, вимогам відповідних монографій Державної Фармакопеї України. Визначено її основні технологічні параметри. Випробуваннями впливу природи екстрагенту на вихід біологічно активних речовин доведено, що оптимальним екстрагентом є 70 % етанол, який екстрагує на 19,4 % більше флавоноїдних сполук у перерахунку на рутин, ніж етанол з концентрацією 40 %. Визначено ефективний метод екстрагування – перколяція з 4-кратною екстракцією фітокомпозиції. Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво екстракту в промислових умовах. Визначено показники контролю якості екстракту згідно з вимогами Державної Фармакопеї України, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів і поліфенольних сполук в екстракті методом спектрофотометрії. Встановлено вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин (1,7 %) і концентрацію поліфенолів у перерахунку на галову кислоту (0,72 %). Розроблено специфікацію до проекту «Методик контролю якості на рідкий екстракт», який контролювали за наступними параметрами стандартизації: опис, ідентифікація, важкі метали, відносна густина, вміст етанолу, метанолу, 2-пропанолу та сухого залишку, маса вмісту пакування, мікробіологічна чистота, вміст речовин поліфенольної будови у перерахунку на галову кислоту (не менше 0,7 %), вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин (не менше 1,5 %).

Встановлено, що за показниками мікробіологічної чистоти екстракт відповідає вимогам Державної Фармакопеї України категорії В. За результатами вивчення стабільності екстракту встановлено термін та умови його зберігання – у скляних флаконах протягом 2 років за температурою не вище 25 °С.

У *п'ятому розділі* наведено результати визначення специфічної фармакологічної активності розроблених лікарських засобів на моделі білатеральної оваріоектомії за Кіршенблатом на самицях щурів із дослідженням психоемоційного порушення (тести «піднесений хрестоподібний лабіринт» і «поведінковий відчай») і вивченням метаболічних (динаміка зміни маси тіла, визначення рівня глюкози та ліпідів) та гормональних (визначення рівня естрадіолу та прогестерону) порушень. Дослідження специфічної активності проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету під керівництвом д-ра біол. н., проф. А. Л. Загайка.

Доведено, що рідкий екстракт зменшував масу тіла тварин на 5,86 %; відновлював до нормальних значень показники латентного періоду входу в темний рукав та кількості переходів, збільшував час знаходження тварин у світлому рукаві лабіринту в 2 рази в тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт»; зменшував сумарний час іммобілізації тварин в 1,5 рази в тесті «поведінковий відчай»; відновлював рівень сироваткової глюкози натщесерце; відновлював рівень тригліцеридів та загального холестеролу в сироватці крові тварин до нормальних показників, зменшував вміст холестеролу ліпопротеїнів низької щільності на 23,2 %; не викликав гіперпродукції статевих гормонів у самиць щурів в умовах оваріоектомії, що свідчить про перевищення дії препаратів порівняння.

Встановлено, що настій, виготовлений зі збору, відновлював до значень норми показник латентного періоду входу в темний рукав та збільшував час знаходження тварин у світлому рукаві лабіринту в 1,8 раз й кількість переходів між рукавами у 2,9 разів в тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт»; зменшував сумарний час іммобілізації тварин в 1,3 раза в тесті «поведінковий відчай»; зменшував вміст загального холестеролу на 12,7 %; не викликав гіперпродукції статевих гормонів у

самиць щурів в умовах оваріоектомії, що свідчить про подібність його дії з дією препаратів порівняння.

Вивчення гострої токсичності довело відсутність токсичної дії нових фітокомпозицій у формі збору, сухого та рідкого екстрактів за парентерального (ЛД₅₀ >1000 мг/кг) та ентерального (ЛД₅₀ >5000 мг/кг) шляхах надходження, тобто вони належать до IV класу токсичності.

Новизна роботи полягає в тому, що уперше, використовуючи фармакотерапевтичний та фітохімічний дизайн компонентів, було обрано якісне та кількісне співвідношення лікарської рослинної сировини для розробки складів засобів із метою терапії клімактеричного синдрому. Досліджено та обґрунтовано умови одержання низки фітопрепаратів, а саме: збору, що містить квітки липи серцевидної, траву чебрецю повзучого та деревію звичайного, суцвіття конюшини лугової, та сухого екстракту, отриманого зі збору, а також рідкого спиртового екстракту із суміші лікарської рослинної сировини: шишок хмелю звичайного, листя кропиви дводомної та шавлії лікарської. Визначено ступінь екстракції основних біологічно активних речовин залежно від умов екстрагування. Розроблено технологію виготовлення збору, сухого екстракту (екстрагент - вода очищена) та рідкого спиртового екстракту із вищенаведеної лікарської рослинної сировини в умовах аптек та промислового виробництва.

Запропоновано параметри стандартизації збору, сухого та рідкого екстрактів. Встановлено показники контролю якості, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин. На основі результатів дослідження стабільності встановлено умови зберігання і терміни придатності запропонованих лікарських засобів. Вивчено біологічну дію та доведено безпечність і виражену терапевтичну активність розроблених лікарських засобів порівняно з референс-препаратами.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 138102 від 25.11.2019 р. «Фармацевтична композиція для застосування у клімактеричному періоді, що проявляє седативну, естрогенну, вегето-судинну дію та регулює ліпідний обмін» та подано заявку на одержання патенту на винахід

№ а 201903220 від 01.04.2019 р. «Фармацевтична композиція для застосування у клімактеричному періоді, що проявляє седативну, естрогенну, вегето–судинну дію та регулює ліпідний обмін».

Розроблено проекти документів «Методики контролю якості на лікарський засіб» і технологічного регламенту на виробництво рідкого спиртового екстракту, які апробовано в умовах виробництва НВФК «Ейм» (акт апробації від 06.07.2020 р.), розроблено технологічні інструкції на виготовлення збору та сухого екстракту у виробничих аптеках № 6 ТОВ «Леда» й аптека № 195 КП ХОР «Фармація», м. Харків (від 05.03.2020 р., 20.02.2020 р. відповідно).

Інформаційний лист № 382–2018 «Склад та технологія виготовлення в умовах аптек збору для корекції клімактеричних розладів» впроваджено у виробничий процес низки аптек України. Результати досліджень впроваджено в науково-дослідну та освітню діяльність низки кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України та Республіки Казахстан.

Ключові слова: технологія екстракційних препаратів, збір, сухий екстракт, рідкий екстракт, клімактеричний синдром.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Статті у наукових фахових виданнях

1. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Наукове обґрунтування складу композиції лікарської рослинної сировини для лікування клімактеричного синдрому. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. № 29. С. 205–214. (*Особистий внесок: формування мети, узагальнення даних, підготовка публікації*).

2. Konovalenko I. S., Polovko N. P., Lytkin D. V., Zagayko A. L. Research of acute toxicity of medicinal drugs on the basis of plant raw material for non–hormonal therapy of climateric syndrome. *Clinical Pharmacy Journal*. 2018. Vol. 22, №3. P. 11–16. (*Особистий внесок: формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації*).

3. Konovalenko I. S., Polovko N. P. Study of the influence of pharmaceutical factors of the optimization of the release of biologically active substances upon receipt the water extracts from gynecological plant medical collection. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019.

№ 3. Р. 50–53. (*Особистий внесок: формування мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення даних, підготовка публікації*).

4. Коноваленко И. С., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Разработка методик контроля качества настоя из гинекологического лекарственного растительного сбора. *Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics*. 2019. № 35, Том 2. – С. 43–48. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

5. Konovalenko I., Polovko N. The substantiation of the conditions for extracting the phytocomposition for nonhormonal therapy of menopause. *Danish Scientific Journal: Pharmaceutics*. 2020. № 39. Vol. 2. P. 63–68. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

Патенти

6. Фармацевтична композиція для застосування у клімактеричному періоді що проявляє седативну, естрогенну, вегето–судинну дію та регулює ліпідний обмін : пат. 138102 України на корисну модель. Коноваленко І. С., Половко Н. П., Загайко А. Л., Литкін Д. В. власник НФаУ. № 201903243; заяв. 01.04.2019; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. 4 с. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу та технології фармацевтичної композиції, підготовка формули та опису до патенту*).

Інформаційні листи

7. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Склад та технологія виготовлення в умовах аптек збору для корекції клімактеричних розладів: інформ. лист. № 382–2018. Київ, 2018. 4 с. (*Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа*).

Публікації в інших виданнях

8. Коноваленко И.С., Половко Н. П. Изучение технологических свойств сбора для лечения климактерического синдрома. *Сучасні досягнення фармацевтичної*

технології та біотехнології: збірник наукових праць. 2016. С. 318–320. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

9. Konovalenko I. S., Polovko N. P. Study of the technological properties of dry extract of *Salvia officinalis*. *Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: a collection of scientific papers*. 2017. Vol. 2. P. 15–17. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

10. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Залежність ступеня вилучення екстрактивних речовин від дисперсності лікарського рослинного збору для негормональної терапії клімактеричного синдрому. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: збірник наукових праць*. 2017. Випуск 3. С. 157–159. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

11. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Маркетингові дослідження ринку біологічно активних речовин, що застосовуються для негормональної терапії клімактеричного синдрому. *International research and practice conference "Innovative technology in medicine experience of Poland and Ukraine"*. 2017. С.149–154. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

12. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Обоснование выбора лекарственного растительного сырья для негормональной терапии климактерического синдрома. *Инновации в медицине и фармации – 2017: материалы международной научно-практической конференции БГМУ, г. Минск, 10 октября 2017*. С. 832–839. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

13. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Технологія виготовлення в умовах аптеки збору для лікування клімактеричного синдрому. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : збірник наукових праць. 2018. Випуск 4. С. 115–117. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

14. Коноваленко І. С., Половко Н. П., Загайко А. Л., Литкін Д. В. Динаміка зміни маси тіла у щурів при фармакологічному вивченні засобів на основі рослинної сировини на моделі експериментальної оваріоектомії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*. 2018. Випуск 5. С. 180–183. (Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

15. Коноваленко І. С., Половко Н. П., Загайко А. Л., Литкін Д. В. Фармакологічне вивчення лікарського рослинного збору на моделі експериментальної оваріоектомії у щурів. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів*. 2019. Випуск 3. С.113–117. (Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

16. Konovalenko I., Polovko N. Marketing research of the pharmaceutical market of medicinal products for correction of menopause disorders. *The potential of modern science*. 2019. Vol. 3. P. 106–118. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

17. Коноваленко І. С., Половко Н. П., Загайко А. Л., Литкін Д. В. Фармакологічне вивчення лікарського рослинного збору на моделі експериментальної оваріоектомії у щурів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 14–15 березня 2019 року. Харків : НФаУ. 2019. Т. 1. С. 110–114. (Особистий внесок: формулювання мети,

приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

18. Коноваленко І. С., Половко Н. П., Гудзь Н. І., Вечорек Пьотр П. Дослідження лікарської рослинної сировини, яка входить до складу гінекологічних крапель. *Сучасні проблеми фармакології, косметології та аромології*. 2019. С. 88–93. (Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків препаратів, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

Тези доповідей

19. Konovalenko I. S., Evtushenko T. I., Polovko N. P. Development of the technological properties of motherwort dry extract for solid dosage form. *Topical issues of new drug development*. 2017. Vol. 1. P. 327.

20. Konovalenko I. S., Evtushenko T. I., Deryvedmid L.V. Dry extract of the oregano as perspective raw material for correction of climacteric syndrome. *Topical issues of new drug development*. 2017. Vol. 2. P. 73.

21. Konovalenko I. S., Polovko N. P. Research of technological properties of Salvia dry extract for solid dosage medicinal for development. *Actual problems of medicine and pharmacy 2017: collection of abstracts of the international conference*. 2017. С. 1515.

22. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Перспективи використання шалфея лікарського при негормональній терапії клімактерического синдрому. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*. 2017. С. 60.

23. Konovalenko I. S., Polovko N. P. Research of the pharmaceutical composition development for climacteric syndrome therapy. *Modern aspects of pharmacology, cosmetology and aromology*. 2017. P. 33–35.

24. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Вплив часу та температури на вихід екстрактивних речовин при екстракції збору для корекції клімактерического синдрому. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. III Міжнар. науково–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листопада 2017 р. Харків: НФаУ. 2017. С. 107–108.

25. Коноваленко И. С., Половко Н. П., Лыткин Д. В., Загайко А. Л. Изучение острой токсичности спиртовых капель комбинированного состава на основе лекарственного растительного сырья для терапии климактерического синдрома. Медицинская наука: новые возможности: матер. XIII науч.–практ. конф. мол. уч. и студ. с межд. уч., г. Душамбе, 27 апреля 2018 г. Душамбе. 2018. С. 30.

26. Konovalenko I. S., Lytkin D. V., Polovko N. P. Development of composition, technology and study of acute toxicity of combined composition on the basis of plant raw material for treatment of climatic syndrome. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Student*. Kharkiv, April 18–20, 2018. Kharkiv. 2018. P. 170.

27. Konovalenko I. S., Polovko N. P. Scientific substantiation of the composition of alcohol drops combined composition based on medical plant raw material for the treatment of climacteric syndrome. *Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects*. 2018. P. 39.

28. Коноваленко И. С., Половко Н. П. Патофизиология климактерического синдрома. *Механизмы развития патологических процессов и болезней и их фармакологическая коррекция*: тез. докл. I науч.–практ. инт.–конф. с межд. уч. г. Харьков, 18 октября 2018 г. Харьков. 2018. С.122–123.

29. Коноваленко И. С., Половко Н. П. Розробка методик стандартизації лікарського рослинного збору для негормональної терапії клімактеричного синдрому. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матер. III міжн. наук.–практ. int.–конф. м. Харків, 26–28 листопада 2018 р. м. Харків. 2018. С. 100–101.

30. Konovalenko I. S., Polovko N. P. Quantitative determination of the amount of flavonoids in *salvia officinalis* for climacteric syndrome treatment. *Modern problems of pharmacology, cosmetology and aromatology*. 2018. P. 80–83.

31. Коноваленко И. С., Половко Н. П. Количественное определение флавоноидов в спиртовых каплях для лечения климактерического синдрома. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019*: сб. тезисов докладов LXXIII

Международной научно–практической конференции студентов и молодых ученых.
Минск. 2019. С. 1532.

32. Konovalenko I., Polovko N. Research of extraction conditions of phytocomposition for non–hormonal treatment of menopause. *Book of Abstracts of the 4th International Scientific Conference Agrobiodiversity for Improve for the Nutrition, Health and Quality of Human and Bees Life*, P. 101.