

АНОТАЦІЯ

Толмачова К.С. «Вивчення фармакологічної активності комплексів біологічно активних речовин з пагонів багна звичайного» - кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, спеціальність 226-Фармація, 22-Охорона здоров'я, Україна, Харків, 2021 р.

У дисертаційній роботі Толмачової К.С. наведено експериментальне дослідження вперше одержаних галенових і новогаленових екстрактів з пагонів багна звичайного для лікування гострого бронхіту.

На сьогоднішній день фітопрепарати користуються попитом у сучасній медицині. Використання рослинних препаратів у пульмонології не є виключенням. У симптоматичному лікуванні кашлю при захворюваннях дихальних шляхів фітотерапія посідає особливе місце та дає позитивні результати.

Однією з таких рослин, яка володіє протикашльовою активністю є пагони багна звичайного (*Ledum palustre*). Рослина використовується у народній медицині з давніх часів. За результатами обліку ресурсів дикорослих лікарських рослин пагони багна звичайного мають достатню сировинну базу: найбільші ресурси на території Західного Полісся (Волинська та Рівненська області). Дослідження ринку України показало, що на сьогодні спостерігається обмежений асортимент лікарських засобів з цієї сировини. На аптечних полицях можна зустріти фасовану сировину пагонів багна звичайного та він входить до складу фітозбору «Фітобронхол», але не існує жодного готового лікарського препарату на основі пагонів багна звичайного. Ці дані підтверджують актуальність створення та дослідження екстрактів на основі пагонів багна звичайного з метою розширення арсеналу вітчизняних рослинних лікарських засобів і оптимізувати терапію гострого бронхіту у вигляді фітотерапії.

Метою даної роботи стало вивчення фармакологічної активності комплексів біологічно активних речовин з пагонів багна звичайного,

виявлення екстракту-лідера, встановлення його умовно-терапевтичної дози та експериментальне обґрунтування його застосування для патогенетичного лікування гострого бронхіту.

Для звершення поставленої мети дисертаційної роботи було поетапно проведено спектр фармакологічних досліджень, який включав вирішення таких завдань: теоретичне обґрунтування доцільності створення нових галенових та новогаленових лікарських препаратів на основі БАР багна звичайного, зокрема, при використанні для лікування гострого бронхіту; вивчення антибактеріальної, протикашльової, протизапальної активності на різних моделях запалення та вивчення впливу екстракту-лідера на стан центральної нервової системи.

На першому етапі фармакологічного скринінгу було проведено вивчення і обґрунтування протикашльових та антибактеріальних властивостей вперше одержаних галенових та новогаленових екстрактів одержаних з пагонів багна звичайного. Об'єкти дослідження були отримані на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом Кошового О.М.

Вивчення протикашльових властивостей 6 екстрактів, одержаних з пагонів багна звичайного провели на моделі кашлю, індукованого інгаляцією через небулайзер аерозолію 17 % розчину лимонної кислоти. Досліджувані екстракти вивчали у діапазоні доз: 25, 50, 75, 100 мг/кг з метою виявлення дозозалежного ефекту та визначення умовно-терапевтичної дози.

За результатами протикашльової активності визначено два екстракти (екстракти № 2 та № 5), які мали високу протикашльову активність та перевершували дію рослинного препарату порівняння на основі листя плюща Проспан. Згідно отриманих даних, екстракт № 2 у дозі 25 мг/кг знижував кашльові поштовхи на 75,93 % в порівнянні з контрольною патологією. Відмічено дозозалежний ефект засобу: при збільшенні дози до 50 мг/кг протикашльовий ефект склав 87,04 %, а у дозі 75 мг /кг – 94,44 %, в той же час ефективність препарату порівняння склала 90,0 %. У дозі 100 мг/кг ефективність знижувалась до 57,41 % в порівнянні з контрольною групою,

мурчаки якої отримували дистильовану воду. Виразний протикашльових ефект зумовлений хімічним складом екстракту: він представляє собою комплекс водорозчинних полісахаридів без супутніх речовин. За результатами дослідження, екстракт № 5 має аналогічний дозозалежний ефект: у дозі 25 мг/кг пригнічує кількість кашльових рухів на 88 %; збільшення дози до 50 мг/кг призводить до зменшення кількості кашльових рухів на 92 % в порівнянні з контрольною групою. Однак, при збільшенні дози протикашльовий ефект різко знижується, так у дозі 75 мг/кг – 60 %, у дозі 100 мг/кг зменшувались кашльові поштовхи у тварин на 82 % відносно контрольної групи. До складу екстракт № 5 входять: поліфенольні та флавоноїди, моноцукри, карбонові кислоти з домінуючими левуліною, яблучною та лимонною; гідроксикоричні кислоти, терпенові сполуки з домінуючими левоментолом, коримболоном та п- цименом та амінокислоти.

Другим скринінговим дослідженням стало вивчення антибактеріальної активності галенових і новогаленових екстрактів, які дослідили *in vivo* методом дифузії в агар у лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «Інститут мікробіології та імунології І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» під керівництвом к. біол. н. Осолодченко. Т. П. В дослідженні використовували музейні штами мікроорганізмів, які найчастіше викликають інфекції дихальних шляхів, такі як: *Moraxella catarrhalis* 56-Т, *Haemophilus influenzae* 52-3, *Klebsiella pneumoniae* 65-III, *Streptococcus pneumoniae* 47-Л, *Staphylococcus aureus* 48-А. Отримані сухі екстракти розчиняли у воді дистильованій, 50 % спирті, 96 % спирті (екстракти №№1-5 розчиняли у воді, №№1-6 у 50 % етанолі, № 5,6 – у 96 % етанолі). Концентрація препаратів становила 1,0 %. В якості контролю використовували чисті розчинники у концентраціях, що відповідають їх вмісту у препаратах. Згідно отриманих результатів даного скринінгового дослідження екстракти з пагонів багна звичайного мають діаметри зон затримки зросту мікроорганізмів в межах 12 – 20 мм. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* має чутливість до фенольного комплексу. За рахунок вмісту терпенових

сполук у екстракті № 6 при розведенні 50 % етанолом антибактеріальна дія складає на рівні 20 мм по відношенню до *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, зона затримки росту на рівні 15 -17 мм у *Moraxella catarrhalis* та *Staphylococcus aureus*, що свідчить про показник чутливості мікроорганізму до випробуваного засобу. Екстракт № 1 проявив низьку антибактеріальну активність, яка була в межах 12 - 15 мм по відношенні до *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus*. Полісахаридний комплекс (екстракт № 2) мав низьку антибактеріальну активність до *Haemophilus influenza* (12 мм) та *Moraxella catarrhalis* ($15 \pm 0,96$ мм при розчиненні водою та $12 \pm 0,82$ мм при розчиненні 50 % етанолом), *Streptococcus pneumonia* та *Staphylococcus aureus* проявили низьку чутливість (14 мм) до екстракту № 2 розведений 50 % спиртом, при розчиненні його водою антимікробна активність до цих штамів не зафіксована. Екстракт № 3 проявив антибактеріальну активність по відношенню до *Haemophilus influenza* (при розведенні водою $15 \pm 0,50$ мм., розведення 50 % етанолом збільшило зону затримку до $20 \pm 0,82$ мм.), *Moraxella catarrhalis* ($15 \pm 0,58$ мм. при розведенні екстракту № 3 водою, $12 \pm 0,82$ мм - 50 % етанолом) та *Streptococcus pneumonia* (розчинник: вода очищена - $14 \pm 0,50$ мм; 50 % етанол – $15 \pm 0,50$ мм), однак по відношенню до *Klebsiella pneumonia* та *Staphylococcus aureus* продемонстровано ріст на живильних середовищах. У екстракті № 4 діаметр зони затримки знаходився в діапазоні 12 - 17 мм до всіх штамів, окрім *Streptococcus pneumonia* (у випадку розчинення екстракту водою очищеною відмічений ріст на живильних середовищах). Екстракт № 5, який має високий протикашльовий ефект, володіє антимікробною активністю по відношенні до всіх штамів мікроорганізмів, які найчастіше є причиною інфекційних захворювань легень. При розчиненні водою зона затримки зафіксована в діапазоні 12-14 мм, тоді як при розчиненні спиртом, зона затримки збільшувалась (12-20 мм.). Максимальний антимікробний ефект спостерігався при розчиненні досліджуваного екстракту № 5 96 % сиртом етиловим. Показники чутливості до випробуваного засобу мають *Haemophilus influenza*

($17 \pm 0,50$ мм), *Moraxella catarrhalis* ($20 \pm 0,82$ мм), *Klebsiella pneumonia* ($18 \pm 0,50$ мм), *Streptococcus pneumonia* ($18 \pm 0,50$ мм), в свою чергу *Staphylococcus aureus* має низьку чутливість ($12 \pm 0,82$ мм) до екстракту № 5. Імовірно, антимікробна активність екстракту № 5 пов'язана з фенольними сполуками, які входять до складу засобу. Найбільш виражений ефект зареєстровано у екстракт № 6 який представляє собою комплекс глікозидів та агліканів фенольних сполук. Однак, екстракт № 6 має низьку протикашльову активність, яка має ключову роль у терапії гострого бронхіту, чим перспективність його подальшого дослідження втрачається.

Отримані результати дали змогу виділити з 6 екстрактів 2 перспективні екстракти, які володіють вираженою протикашльовою дією та провести додаткове скринінгове дослідження їх протизапальної активності. Антиексудативна активність екстрактів № 2 та № 5 проведена на моделі каррагенінового та зимозанового набряку лапи у щурів. За результатами дослідження екстракти № 2 та № 5 проявили виражену антиексудативну активність на моделі зимозанового набряку, що підтверджує здатність субстанцій пригнічувати запалення по ліпооксигеназному шляху. Встановлено, що пік антиексудативної активності спостерігається в перші години, що є підставою стверджувати про здатність екстрактів пригнічувати утворення біогенних амінів, кінінів та лейкотрієнів. За результатами екстракт № 2 в діапазоні доз (25, 50, 75, 100 мг/кг антиексудативна активність склала 68,3 %, 79,6 %, 77,1 %, 73,1 %) через 30 хвилин після введення флогогену-зимозану пригнічує розвиток запалення на рівні препаратів порівняння Диклофенаку (78,6 %, $p < 0,05$), та Кверцетину (73,1 %, $p < 0,05$). В свою чергу, екстракт № 5 у дозі 50 мг/кг перевершує порівняльні зразки, зменшуючи запалення через 30 хвилин після індукції запалення на 83,5 % в порівнянні з контрольною патологією, щури якої отримували дистильовану воду. Через 3 години спостереження, встановлено, що максимальний ефект екстракту № 2 спостерігався у дозі 100 мг/кг та склав 66,7 %, у екстракту № 5 в дозі 50 мг/кг – 65,3 % в порівнянні з групою – контроль. Доцільно зазначити, що

досліджувані перспективні екстракти з пагонів багна звичайного перевершили препарати порівняння, такі як Диклофенак натрію (37,6 %) та Кверцетин (52,4 %).

Окрім цього, досліджувані засоби проявили протизапальну активність після введення флогогену – каррагеніну, що говорить про механізм розвитку запалення з порушення по циклооксигеназному шляху метаболізму арахідонової кислоти. Антиексудативна активність екстракту № 2 на моделі каррагенінового набряку досліджена у діапазоні доз 25, 50, 75, 100 мг/кг та складає у першу годину спостереження 58,9 %, 71,4 %, 61,1 %, 75,0 % відповідно, що вказує на здатність пригнічувати синтез медіаторів запалення: гістаміну та серотоніну. Через 2 години після субплантарного введення каррагеніну ефективність екстракту № 2 знижувалась: у дозі 25 мг/кг – 25,7 %, 50 мг/кг – 47,5 %, 75 мг/кг – 25,9 %, 100 мг/кг – 43,4 %. На 3 годину експерименту, з'ясовано, що максимальна протизапальна активність екстракту № 2 була у дозі 100 мг/кг і складала 31,3 %. Дані засвідчують про помірне уповільнення синтезу простагландинів та зниження їх рівнів. Разом з тим, екстракт № 5 проявляє аналогічну достовірну протизапальну активність, як і екстракт № 2. Максимальний позитивний вплив екстракту № 5 на розвиток каррагенін-індукованого набряку зафіксували через 1 годину після введення флогогену, який був в діапазоні 61,5 % – 74,6 % в залежності від дози в порівнянні з контрольною групою тварин, яким вводили дистильовану воду. Встановлено дозозалежний ефект досліджуваного екстракту. Галеновий екстракт № 5 з пагонів багна звичайного у дозі 50 мг/кг окрім впливу на медіатори запалення ранньої фази (гістамін, серотонін, кініни), має помірну антиексудативну активність на піку активності простагландинів (31,1 %, $p < 0,05$).

Отже, обидва екстракти спроможні гальмувати синтез медіаторів запалення, однак екстракт № 2 мав низьку антимікробну активність. Відомо, що у 5 % хворих етіологічним фактором гострого бронхіту є бактерії.

Отримані результати засвідчують про недоцільність його подальшого вивчення та доцільно екстрактом-лідер обрати екстракт № 5.

Визначено, що екстракт № 5, який містить у своєму складі: поліфенольні сполуки – 13,47 %, флавоноїди – 12,34 %, моноцукри – 4,79 %, карбонові кислоти – 2,96 %, гідроксикоричні кислоти – 1,78 %, терпенові сполуки – 1,33 % та амінокислоти – 0,31 % , найбільш виразно проявив протикашльову та протизапальну активність у дозі 50 мг/кг, яку обрано як умовно-терапевтичну для подальших досліджень.

Першочергово досліджено гостру токсичність обраного екстракту. Дослідження проводили на мишах обох статей, яким вводили внутрішньошлунково екстракт № 5 у дозі 5000 мг/кг та спостерігали за тваринами протягом 14 днів, у ході експерименту визначали динаміку маси тіла мишей у 1, 3, 7 та 14 день токсикологічного дослідження. По закінченні дослідження проводили розтин тварин з метою аналізу внутрішніх органів тварин. За результатами дослідження, введення екстракту № 5 з пагонів багна звичайного у дозі 5000 мг/кг не виявляє ознак інтоксикації та випадків летальності у мишей, динаміка маси тіла мишей обох статей, які одержували досліджуваний засіб, перебувала в межах фізіологічної норми та не відрізнялась за показниками від контрольних груп, аналіз внутрішніх органів продемонстрував, що органи дослідної групи були без видимих відхилень від фізіологічної норми. За загальноприйнятою токсикологічною класифікацією К.К. Сидорова екстракт-лідер з пагонів багна звичайного належить до IV класу токсичності та відноситься до малотоксичної речовини.

Наступним етапом було вивчення бронхолітичної дії екстракту – лідера (екстракт № 5) в умовно-терапевтичній дозі (50 мг/кг маси тіла тварини) проводили на моделі бронхоспазму в ненаркотизованих мурчаках з аерозольним впливом бронхоконстриктора - 1 % розчину гістаміну. Як препарат порівняння був використаний класичний бронхолітичний препарат – Сальбутамол. За результатами дослідження екстракт № 5 поступився дії синтетичному препарату, але все ж таки, в порівнянні з контрольною групою,

проявив бронхолітичну активність, зменшуючи прояви бронхоспазму у тварин та збільшуючи латентний період. Латентний період екстракту № 5 у дозі 50 мг/кг становив 1,70 хвилини ($p \leq 0,05$), в той час як у препараті порівняння Сальбутамола – 2,54 хвилини ($p \leq 0,05$), у мурчаків контрольної групи ознаки бронхоспазму розпочинались на 0,52 хвилині ($p \leq 0,05$). Отже, досліджуваний екстракт № 5 має здатність збільшувати латентний період у 2 рази в порівнянні з контрольною патологією.

Наступним масштабним експериментом було дослідження екстракту № 5 як засобу для лікування бронхіту. Для вивчення терапевтичної ефективності засобу, нами була обрана модель гострого бронхіту, яка є зручною та безпечною моделлю для проведення досліджень, що дозволяє визначити наявність протизапальних властивостей досліджуваного зразка. В якості ініціюючого гострий бронхіт агента використовували 1 % розчин формаліну, який вводили щурам ендотрахеально за допомогою зонда для ендотрахеального введення під легким хлороформним наркозом у дозі 2 мл/щура. Під час експерименту проводили біохімічний аналіз крові, визначали лейкоцити та клітинний склад змивів у бронхоальвеолярному лаважу через 24 години після ініціювання гострого бронхіту та на 7 день експерименту. Фармакотерапевтичну дію зразків визначали за такими біохімічними показниками в сироватці крові: рівень С-реактивного білка (СРБ), активність лужної фосфатази (ЛФ) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за допомогою діагностичних наборів виробництва ТОВ НПЛ «Гранум», Україна.

Окрім цього, у день виведення тварин з експерименту, провели гістологічні дослідження фрагментів головних (позалегенових) і внутрішньолегенових бронхів і бронхіол, респіраторного відділу легень щурів усіх експериментальних груп.

За результатами дослідження 7 - денне лікування щурів екстрактом-лідером з пагонів багна звичайного в дозі 50 мг/кг, в яких модельовано гострий бронхіт, достовірно нормалізувались гематологічних та біохімічних

показників, лейкоцити та клітинний склад БАЛ. Гістологічне дослідження показало, що відмінностей між групою-дослід та групою-порівняння, щури якої отримували лікування Проспаном не виявлено. Що дає змогу стверджувати, екстракт № 5 володіє протизапальними властивостями на рівні відомого лікарського препарату з доведеною ефективністю Проспан.

Останнім етапом експериментальних досліджень стало визначення емоційно-поведінкової реакції щурів після введення умовно-терапевтичної дози екстракту № 5 з пагонів багна звичайного. Дослідження проводили у тесті «відкрите поле» з метою оцінки дослідницької поведінки щурів і вивчення почуття тривоги у тварин та у тесті «піднятий хрестоподібний лабіринт» для виявлення можливої анксиолітичної дії засобу за умови м'якого стресу. За результатами дослідження, екстракт № 5 не має здатності впливати на емоційно-поведінкової реакції щурів. Щури дослідної групи поводитись аналогічно з тваринами контрольної патології. Даний експеримент дає змогу стверджувати, що одержаний екстракт № 5 з пагонів багна звичайного не має впливу на центральну-нервову систему.

Отже, у дисертаційній роботі викладені результати експериментального дослідження вперше одержаних галенових і новогаленових екстрактів на основі пагонів багна звичайного та виділено екстракт-лідер та визначено його умовно-терапевтичну дозу – 50 мг/кг. Доведено, що екстракт № 5 має протикашльовий, протизапальний, антимікробний, бронхолітичний ефект та може бути рекомендований, як засіб для патогенетичного лікування гострого бронхіту, за рахунок потужної протизапальної активності. Окрім цього, визначено, що досліджуваний засіб є малотоксичною речовиною та не проявляє пригнічуваної дії на центральну нервову систему, що підтверджено результатами у тесті «відкрите поле» та «піднесений хрестоподібний лабіринт».

Таким чином, отримані результати є підґрунтям для подальших досліджень галенового екстракту № 5 для створення безрецептурного лікарського препарату на його основі для лікування гострого бронхіту.

Ключові слова: галенові і новогаленові екстракти, пагони багна звичайного, гострий бронхіт, протикашльова активність, антибактеріальна активність, протизапальні властивості, бронхолітична дія, поведінкові реакції щурів, гостра токсичність.

Список публікацій здобувача:

1. Antibacterial action of the phytosubstances from *Ledum palustre* shoots / K. S. Tolmachova, I. V. Kireyev, T. P. Osolodchenko, O. M. Koshovyi. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2019. № 1. С. 36–39 (Особистий внесок – брала участь у плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та оформленні статті).

2. Дослідження протизапальної активності полісахаридного комплексу з пагонів Багна звичайного / К.С. Толмачова, І.В. Кіреєв, О. М. Кошовий, Т.В. Упир. *Ukrain's'kij biõfarmaceutičnij žurnal*. 2019. № 2. С. 71- 74 (Особистий внесок – брала участь у плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та оформленні статті).

3. Вивчення емоційно-поведінкової реакції у щурів після введення новогаленового фітокомплексу пагонів *Ledum palustre* / К. С. Толмачова, І.В. Кіреєв, О.М. Кошовий, К. В. Цеменко, І.В. Боцула. *Клінічна фармація*. 2019. Т. 23, №3. С 48-51 (Особистий внесок – брала участь у плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та оформленні статті).

4. Preclinical Study of Acute Toxicity of the Neogalenical phytocomplex from *Ledum palustre* shoots / K. Tolmachova, I. Kireyev, K. Tsemenko, O. Koshovoyi. *International Journal for Pharmacists and Doctors «Recipe»*. 2019. Volume 22, Number 5. P. 688-694 (Особистий внесок – брала участь у плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та оформленні статті).

5. Experimental study of the influence of a neogalenical phytocomplex from the shoots of *Ledum palustre* on the course of acute bronchitis disease in rats / K. Tolmachova, I. Kireyev, S. Grashchenkova, O. Koshovoyi, T. Upyr. *«EUREKA:*

Health Sciences». 2021. Volume 2. P. 64-72 (Особистий внесок – брала участь у плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та оформленні статті).

6. Толмачова К.С., Кіреєв І.В., Кошовий О.М., Упир Т.В. Новогаленовий фітокомплекс з протикашльовою дією: пат. 139206 Україна № u 2019 06433; заявл. 10.06.2019; опубл. 26.12.2019, Бюл. № 24 (Особистий внесок – брала участь у плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовки патенту).

7. Толмачова К.С., Кіреєв І.В., Кошовий О.М., Упир Т.В., Цеменко К.В. Застосування новогаленового фітокомплексу пагонів Багна звичайного як бронхолітичного засобу для лікування гострого бронхіту: пат. 142410 Україна. № u 2019 09844; заявл. 16.09.2019; опубл. 10.06.2020, Бюл. № 11 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та оформленні заявки на патент).

8. Мікробіологічне вивчення екстрактів з пагонів Багна звичайного до збудників захворювання нижніх дихальних шляхів / К.С. Толмачова, І. В. Кіреєв, Т.П. Осолодченко, О.М. Кошовий, Т.В. *Ліки людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: мат. XXXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, Харків, 28-29 березня 2018 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2018. С. 283-284.

9. Толмачова К.С. Протикашльова активність полісахаридного комплексу з пагонів Багна звичайного. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: мат. I науково-практичної інтернет конференції з міжнародною участю, Харків, 18 жовтня 2018 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2018. С 235.

10. Толмачова К.С. Експериментальне вивчення протизапальної активності полісахаридного комплексу *Ledum palustre*. *Теорія і практика сучасної науки*: мат. IV Міжнародна науково-практична конференція, Одеса, 23- 24 листопада 2018 р. Одеса, 2018.Ч.2. С. 132- 134.

11. Толмачова К.С. Дослідження протикашльової активності сухого екстракта, одержаного водою з пагонів *Ledum palustre*. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: мат. III Міжнародної науково-практичної internet – конференції, Харків, 26-28 листопада 2018 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2018. С. 199-200.

12. Толмачова К.С. Вивчення антимікробної активності сухого екстракту з пагонів Багна звичайного. *Ліки людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: мат. Міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 14-15 березня 2019 р., Харків Вид-во НФаУ, 2019. Т. 2. С. 268.

13. Толмачова К.С. Дослідження перспективності використання фітокомплексу з пагонів Багна звичайного для лікування сухого кашлю. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнення сучасної медицини і фармації*: мат. I Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 15 травня 2019 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2019. С. 175-176.

14. Толмачова К. С. Фітокомплекс з пагонів *Ledum palustre* з протикашльовою дією. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації*: мат. Науково-практичної internet-конференції, Харків, 22-23 жовтня 2019 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2019. С. 268-269.

15. Толмачова К.С. Експериментальне дослідження емоційно - поведінкової реакції у щурів у тесті «Відкрите поле» після введення новогаленового фітокомплексу з пагонів *Ledum palustre*. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: мат. IV Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції, Харків, 14-15 листопада 2019 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2019. С. 194-195.

16. Толмачова К.С. Дослідження емоційно-поведінкової реакції у щурів у тесті «піднятий хрестоподібний лабіринт» після введення новогаленового фітокомплексу пагонів *Ledum palustre*. *Механізми розвитку*

патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : мат. II Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, Харків, 21 листопада 2019 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2019. С. 346-347.

17. Толмачова К.С. Вивчення гострої токсичності новогаленового фітокомплексу з пагонів Багна звичайного. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: мат. IV Міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 12-13 березня 2020 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2020. Т. 2. С. 560-561.

18. Толмачова К.С. Вивчення фармакологічної активності новогаленового фітокомплексу з пагонів *Ledum palustre*. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів*: мат. IV Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, Харків, 20 березня 2020 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2020. С. 141-143.

19. Толмачова К.С. Доклінічне вивчення новогаленового фітокомплексу *Ledum 50* як протикашльового засобу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : мат. III Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, Харків, 19 листопада 2020 р. Харків, 2020. С. 348.

20. Толмачова К.С. Фармакологічне вивчення бронхолітичної дії фітокомплексу *Ledum 50*. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: мат. IV Міжнародної науково-практичної internet-конференції, Харків, 26-27 листопада 2020 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2020. С. 308.

21. Толмачова К.С. Експериментальне вивчення протизапальних властивостей новогаленового фітокомплексу пагонів Багна звичайного. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology*: мат. Міжнародної дистанційної науково-практичної конференції, Харків, 19 лютого 2021 р. Харків, Вид-во НФаУ, 2021. С. 235.

22. Толмачова К.С. Вивчення механізму протизапальної дії новогаленового фітокомплексу пагонів багна звичайного на моделі каррагенінового та зимозанового набряку. *«Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів»*: мат. V Міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 11-12 березня 2021 року. Харків, Вид-во НФаУ, 2021. С. 776.

23. Толмачова К.С., Кіреєв І.В. Винахід новогаленового фітокомплексу з пагонів Багна звичайного для лікування захворювань органів дихання: інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я №54-2021. Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021, 8 с. (Особистий внесок: участь в експерименті, аналізі даних та підготовці листа до видання)