

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора біологічних наук, професора, завідувачки кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного фармацевтичного університету

ЄРЬОМЕНКО РИММИ ФУАТІВНИ

на дисертаційну роботу **СУВОРОВОЇ ЗІНАЇДИ СЕРГІЇВНИ**

за темою: **«ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА АКТИВНІСТЬ КВЕРЦЕТИНУ У**

СКЛАДІ РІЗНИХ СИСТЕМ ТРАНСПОРТУ ПРИ ГОСТРОМУ

РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ», поданої до захисту у

спеціалізовану вчену раду PhD 12498 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», що утворена наказом №11 від 24.03.2026 р. для

розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня

доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія

(ОНП Біологія/Фармакологія).

Актуальність теми. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження є беззаперечною та зумовлена сучасними викликами медичної науки і практики. Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) залишається однією з провідних причин летальності при критичних станах, характеризується складним багатофакторним патогенезом і обмеженими можливостями ефективної фармакотерапії. Особливого значення проблема набула в умовах пандемії COVID-19, однак і сьогодні ГРДС часто виникає внаслідок неінфекційних чинників, зокрема аспіраційних ушкоджень, що підкреслює універсальність і клінічну значущість цієї патології. Важливим аспектом є те, що сучасні підходи до лікування ГРДС не забезпечують достатньої ефективності, а застосування багатьох фармакологічних засобів нерідко супроводжується поліпрагмазією. У цьому контексті пошук нових безпечних і ефективних лікарських засобів із багатовекторною дією є надзвичайно актуальним завданням.

Перспективним напрямом є використання природних біологічно активних сполук, зокрема кверцетину, який характеризується вираженими антиоксидантними, протизапальними та потенційними противірусними властивостями. Водночас його клінічне застосування обмежується низькою біодоступністю, що зумовлює необхідність розробки сучасних систем доставки. У цьому зв'язку особливої актуальності набуває дослідження транспортних форм

кверцетину, зокрема ліпосомальних систем та комплексів із іонами цинку, які здатні підвищувати ефективність доставки діючої речовини та модифікувати її фармакологічні властивості. Недостатня вивченість їх впливу при ГРДС, а також обмеженість систематизованих даних щодо порівняння різних шляхів введення визначають наукову новизну та практичну значущість представленої роботи.

Таким чином, обрана тема є актуальною, науково обґрунтованою та спрямованою на вирішення важливої медико-біологічної проблеми, що має суттєве значення для розвитку фармакології та експериментальної медицини.

Мета та завдання дисертаційної роботи сформульовані чітко і логічно узгоджені між собою. Поставлені завдання є достатніми для досягнення визначеної мети, яка полягає в експериментальному та теоретичному обґрунтуванні фармакотерапевтичної ефективності кверцетину при застосуванні у різних системах транспорту в умовах ГРДС та запальних процесам.

Наукова новизна отриманих результатів. Результати дисертаційного дослідження Суворової З. С. є науково обґрунтованими та містять суттєві елементи новизни. У роботі вперше обґрунтовано мультитаргетний характер протизапальної дії кверцетину. Показано, що його ефекти реалізуються через взаємодію з ключовими регуляторами запальної відповіді, зокрема ЦОГ-1, ЦОГ-2 та MAPK14. Встановлено, що використання систем доставки підвищує ефективність реалізації фармакологічного потенціалу кверцетину та забезпечує більш виражений терапевтичний ефект у моделях ГРДС. Розроблено та експериментально обґрунтовано нову ліпосомальну композицію кверцетину з іонами цинку, що характеризується потенційованою протизапальною та протекторною дією, інноваційність якої підтверджено патентом.

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи підтверджується впровадженнями нововведеннями, які у 2026 році планується оприлюднити в Інформаційних бюлетенях Національної академії наук України, в Інформаційних бюлетенях у Додатку до «Журналу Національної академії медичних наук України».

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів. У

дисертаційній роботі чітко обґрунтовано її теоретичне та практичне значення. Автор переконливо демонструє, що отримані результати мають вагомий внесок у розвиток сучасних уявлень про фармакологічні властивості кверцетину, зокрема його ліпосомальних форм, а також механізми їх дії при патологічних станах.

Теоретична цінність дослідження полягає у розширенні наукових підходів до створення ефективних систем транспорту біологічно активних речовин, що відкриває перспективи для подальших фундаментальних і прикладних досліджень у галузі експериментальної медицини та фармакології. Отримані результати можуть слугувати надійним науковим підґрунтям для впровадження нових лікарських форм кверцетину у доклінічну та клінічну практику.

Практичне значення роботи не викликає сумнівів. Показано перспективність використання ліпосомального кверцетину, зокрема у комбінації з іонами цинку, для створення інноваційних лікарських засобів. Важливим є також обґрунтування оптимізації шляхів введення препарату залежно від локалізації та тяжкості патологічного процесу. Встановлені протизапальні, антифібротичні та радіозахисні властивості досліджуваної сполуки значно розширюють можливості її застосування при гострих ушкодженнях легень, пост-ГРДС-фіброзі та радіаційно-індукованих ураженнях.

Окремо слід відзначити, що матеріали дослідження вже знайшли застосування у науково-дослідній та освітній діяльності, зокрема при викладанні фармакології, патологічної фізіології та експериментальної медицини. Факт апробації та впровадження результатів у навчальний процес підтверджується відповідним актом, що додатково підкреслює практичну значущість виконаної роботи. Загалом, наведені положення свідчать про високий науковий рівень дослідження, його актуальність та вагоме значення для подальшого розвитку медико-біологічної науки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційне дослідження виконане в межах науково-дослідної теми, що виконується у відділі медичної хімії ДУ «Інституту фармакології та токсикології НАМН України», під назвою «Фармако-математичний прогноз та

експериментальне обґрунтування протизапальної дії drug delivery systems кверцетину» (державний реєстраційний номер 0123U101201). Автор дисертації залучений до виконання цієї теми як відповідальний виконавець. Дисертантка особисто проводила дослідження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Автором використано комплексний методичний підхід, що поєднує сучасні методи молекулярного моделювання, зокрема молекулярний докінг, із широким спектром експериментальних досліджень *in vivo*. Обґрунтованість отриманих результатів підтверджується логічною послідовністю дослідження: від теоретичного прогнозування взаємодії кверцетину з молекулярними мішенями до експериментального підтвердження його біологічної активності на валідованих моделях запалення, ГДРС та радіаційних уражень.

Використані експериментальні моделі є адекватними поставленим завданням і загальноприйнятими у фармакологічних дослідженнях. Дизайн дослідження передбачає наявність відповідних контрольних та дослідних груп, рандомізацію тварин, застосування референтних препаратів, що забезпечує коректність інтерпретації отриманих результатів.

Достовірність наукових положень підтверджується застосуванням сучасних лабораторних методів, включаючи гематологічні, імуноферментні, патоморфологічні та морфометричні дослідження. Використання стандартизованих тест-систем, сертифікованого обладнання та валідованих методик підвищує надійність отриманих даних. Важливим є також мультидисциплінарний характер роботи із залученням фахівців різного профілю, що сприяло підвищенню якості досліджень.

Статистична обробка результатів проведена на належному рівні із застосуванням сучасних методів аналізу даних, зокрема перевірки нормальності розподілу, параметричних та непараметричних критеріїв, що дозволяє вважати отримані висновки статистично обґрунтованими.

Висновки дисертації логічно випливають із представлених результатів, є

чітко сформульованими, науково аргументованими та повною мірою відповідають поставленим меті та завданням дослідження. Надані рекомендації мають практичну спрямованість і базуються на достатньому обсязі експериментального матеріалу.

Таким чином, дисертаційна робота характеризується високим рівнем наукової обґрунтованості, достовірності та внутрішньої узгодженості отриманих результатів.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним: всі цитати коректно позначені та відображені у списку літератури, всі текстові співпадіння та цитування мають відповідні посилання на першоджерело. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикацій, фальсифікацій не виявлено.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертаційне дослідження є закінченою самостійною науковою роботою. Структура роботи відповідає сучасним вимогам до оформлення дисертації. Робота написана державною мовою за класичним типом і складається з двох анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літературних джерел, опису використаних матеріалів і методик, розділів, що відображають отримані результати, розділу з аналізом та узагальненням отриманих даних, висновків, списку використаної літератури, що включає 173 найменування, більшість з яких за останні 5 років та додатків. Дисертаційна робота проілюстрована 53 рисунками та 30 таблицями.

Розділ 1 присвячений аналізу літературних джерел щодо ролі протизапальних засобів та систем транспорту ліків на основі кверцетину в фармакотерапії ГРДС. Авторкою описані патофізіологічні особливості протікання даної патології та сучасні підходи до його корекції. Детально проведений аналіз флавоноїдів, зокрема кверцетину, та представлені його основні результати доклінічної та клінічної ефективності. Також обґрунтовано доцільність використання ліпосомальних систем транспорту ліків при різних

захворюваннях.

У розділі 2 систематизовано матеріали та методичні підходи, використані під час використання експериментальних досліджень. Наведено обґрунтування вибору лабораторних тварин, описано формування експериментальних і контрольних груп. Охарактеризовано застосовані експериментальні моделі патологічних станів, а також детально викладено методики підготовки гомогенатів легень і серця, проведення молекулярного докінгу, морфологічного аналізу тканин, ексудативних, гематологічних та біохімічних досліджень. Окремий підрозділ присвячено фармакологічним засобам, що використовувалися у моделях експериментального ГРДС та ексудативного запалення, а також методам статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 містить результати докінг-аналізу *in silico* зв'язків та молекулярних мішеней кверцетину, що визначають протизапальну дію. Встановлено, що кверцетин утворює комплекси з ЦОГ-1 та ЦОГ-2, а характер його амінокислотного оточення в активних сайтах є подібним до такого для референтних НПЗП, що свідчить про можливість конкурентного інгібування циклооксигеназ. Показано, що серед досліджених протизапальних мішеней найвищу афінність кверцетин проявляє до МАРК14, що дозволяє розглядати р38 МАРК як одну з імовірних ключових ланок реалізації його протизапальної дії. Взаємодія кверцетину з 5-ЛОГ характеризується меншою енергією зв'язування порівняно зі стандартними інгібіторами, що вказує на допоміжну роль ліпоксигеназного шляху в його фармакологічних ефектах. Також обґрунтовано доцільність створення ліпосомальної композиції кверцетину з цинком, оскільки утворення комплексу КВ-Zn не порушує його ключових взаємодій з активними центрами ферментів і потенційно може підвищувати біодоступність та ефективність протизапальної дії.

У четвертому розділі дисертаційної роботи наведено результати дослідження протизапальних властивостей кверцетину в різних системах доставки за умов експериментального ексудативного запалення. Автором застосовано низку класичних моделей гострого запалення, які відрізняються

механізмами ініціації та провідними патогенетичними ланками задля характеристики антиексудативної дії кверцетину. В роботі проаналізовано фармакодинамічні особливості ліпосомальної форми кверцетину (Ліпофлавіон), препарату кверцетину в матриці повідона (Корвітин), а також проведена оцінка впливу лікарської форми на реалізацію протизапального ефекту. Окрему увагу автором у розділі 4 приділено обґрунтуванню створення та експериментальній оцінці оригінальної ліпосомальної композиції кверцетину з цинком.

Розділ 5 присвячений експериментальному дослідженню ефективності систем доставки кверцетину за умов ГРДС з використанням двох патогенетично відмінних підходів до моделювання даної патології – відтворення прямого ушкодження легеневої тканини шляхом кислотної аспірації (дозволяє відтворити ексудативну фазу гострого ураження легень) та індукцію фатального варіанта ГРДС за допомогою ліпополісахариду (системна запальна відповідь з високим рівнем летальності). Морфологічне дослідження легеневої тканини у HCl-моделі підтвердило формування типових ознак гострого запального ушкодження з елементами альтерації, ексудації та подальших фібротичних змін. Ліпосомальні системи транспорту кверцетину зменшували вираженість перибронхіального та периваскулярного набряку, клітинної інфільтрації, ушкодження епітелію бронхів і ступінь інтерстиціального фіброзу у віддалені терміни спостереження.

Автор, базуючись на отриманих результатах експериментальних досліджень, підтверджує, що ефективність кверцетину при ГРДС суттєво залежить від лікарської форми та шляху введення. Ліпосомальна система доставки, зокрема в комбінації з цинком, демонструє найбільш виражений терапевтичний ефект як при прямому токсичному ушкодженні легень, так і при системній запальній відповіді.

У шостому розділі дисертаційної роботи наведено результати експериментальних досліджень, спрямованих на оцінку лікувально-профілактичної ефективності кверцетину в ліпосомальній системі транспорту (Ліпофлавіон) за умов розвитку віддалених ускладнень запально-деструктивних ушкоджень різної етіології. Дослідження виконано з урахуванням сучасних

уявлень про ключову роль оксидативного стресу, хронічного запалення та порушень репаративних процесів у формуванні фібротичних змін і вторинних уражень органів-мішеней.

Порівняльний аналіз шляхів введення показав перевагу періокулярного способу доставки ліпосомальної форми кверцетину, який забезпечує більш стабільний протизапальний і репаративний ефект при меншій кратності введень. Узагальнення отриманих результатів підтверджує, що ліпосомальна система транспорту кверцетину реалізує комплексну антиоксидантну, протизапальну, антифібротичну та цитопротекторну дію як при системному радіаційному ушкодженні, так і при локальному хімічному опіку. Це обґрунтовує перспективність Ліпофлакону як засобу для профілактики та лікування фібротичних і деструктивно-запальних процесів різної етіології.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» написаний професійно і свідчить про підготовленість аспірантки не лише до проведення та планування досліджень, а й до аналітичного підходу до отриманих результатів з урахуванням даних літератури.

Сформульовані висновки відповідають меті та завданням дослідження, є обґрунтованими та логічно випливають із отриманих результатів дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Рівень оприлюднення результатів дослідження відповідає встановленим вимогам і включає 13 наукових праць. За темою дисертації опубліковано 4 статті, з яких одна опублікована у виданні, що входить до наукометричної бази Scopus, а три – у наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України (категорія «Б»). Крім того, за матеріалами дослідження отримано 1 патент США, подано 1 заявку на патент України, а також опубліковано 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. Зауважень до кількості публікацій наукових праць за темою дисертації немає.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Дисертаційна робота виконана на достатньо високому методичному рівні з використанням

сучасних методів досліджень, із залученням до дослідів достатньої кількості тварин, що дозволило отримати достовірні результати та зробити адекватні висновки. Достовірність результатів не викликає сумнівів.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та анотації.

У дисертаційній роботі лише поодинокі трапляються незначні стилістичні та граматичні неточності, які не впливають на загальне сприйняття матеріалу. Суттєвих недоліків, грубих помилок чи порушень встановлених вимог до дисертаційних досліджень не виявлено. У зв'язку з цим зауваження принципового характеру відсутні.

У науковій дискусії хотілось би почути думку авторки дисертації з наступних питань:

1. Чим обґрунтований вибір саме кверцетину серед інших протизапальних речовин/сполук?

2. Яке значення має додавання цинку до композиції? Чому ви включили іони цинку до складу ліпосомальної системи?

3. Чому ви використали саме ліпосомальні системи транспорту? Чим обґрунтований вибір ліпосом як системи доставки?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії». Дисертаційна робота Суворової Зінаїди Сергіївни «Фармакотерапевтична активність кверцетину у складі різних систем транспорту при гострому респіраторному дистрес-синдромі», що подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що є суттєвими для фармакологічної науки і медичної практики. Дисертація характеризується значним рівнем новизни отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, високим рівнем узагальнень і висновків. За актуальністю теми дисертації, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, рівнем їх

виконання, науковою новизною отриманих результатів, їхньою достовірністю повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюднення для наукової громадськості в матеріалах наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень дисертаційна робота Суворової З. С. відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507, та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а здобувачка Суворова Зінаїда Сергіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Опонент:

Завідувачка кафедри
клінічної лабораторної діагностики
Національного фармацевтичного університету
доктор біологічних наук,
професор

Римма ЄРЬОМЕНКО