

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата біологічних наук

Іванової Ірини Володимирівни

на дисертаційну роботу аспірантки

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Суворової Зінаїди Сергіївни

на тему: **«Фармакотерапевтична активність кверцетину у складі різних систем транспорту при гострому респіраторному дистрес-синдромі»**,

представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду PhD 12498 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», що створена наказом №11 від 24.03.2026 р. (протокол №3) для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань

09 Біологія за спеціальністю **091 Біологія**

(ОНП Біологія/Фармакологія)

1. Ступінь актуальності обраної теми. Актуальність теми дослідження обумовлена зростаючою потребою в оптимізації підходів до лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який залишається однією з провідних причин тяжких ускладнень і летальності в клінічній практиці. ГРДС розвивається внаслідок генералізованого запального ушкодження легеневої тканини та супроводжується порушенням газообміну і дихальною недостатністю. Ключовим механізмом є дисрегульована запальна відповідь із масивним вивільненням медіаторів, що зумовлює ураження ендотелію та підвищення судинної проникності. Зростання частоти синдрому відзначено при COVID-19, однак його розвиток також пов'язаний із неінфекційними чинниками, зокрема аспірацією при травмах. Попри наявні підходи до лікування, ГРДС характеризується високою летальністю та обмеженою ефективністю фармакотерапії. У зв'язку з цим актуальною є розробка та

впровадження нових лікувальних стратегій.

Одним із перспективних напрямів терапії ГРДС є застосування засобів із вираженими протизапальними, антиоксидантними та противірусними властивостями, дія яких спрямована на стабілізацію мембран ендотеліоцитів і пневмоцитів, покращення енергетичного обміну та запобігання розвитку фібротичних змін. У дисертаційній роботі досліджено лікувальну дію кверцетину - природної поліфенольної сполуки з групи флавоноїдів, що характеризується широким спектром фармакологічної активності. Кверцетин широко досліджується як засіб для лікування пневмоній та ГРДС, проте його терапевтична ефективність значною мірою обмежується низькою біодоступністю. Тому в дисертації досліджується ліпосомальна форма кверцетину, в якій його гідрофобна молекула інкапсульована у фосфоліпідну оболонку, що забезпечує цілеспрямовану доставку до клітин легень і суттєве підвищення біодоступності. У зв'язку з цим актуальною є розробка ліпосомальної форми кверцетину, поєднаної з іонами цинку, для підвищення його противірусної та імуномодулювальної активності.

Таким чином, обрана тема є актуальною та обґрунтовує доцільність проведення досліджень, спрямованих на розробку нових підходів до лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому з використанням сучасних фармакологічних стратегій.

2. 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). Авторка дисертації залучена до виконання цієї теми як відповідальний виконавець. Дисертантка особисто проводила дослідження.

3. Наукова новизна. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що авторкою вперше в умовах експерименту:

- розроблено та запатентовано нову ліпосомальну форму кверцетину у поєднанні з іонами цинку, що характеризується конкурентним фармакологічним ефектом при корекції наслідків гострого респіраторного дистрес-синдрому;
- встановлено її вплив на підвищення біодоступності кверцетину, оптимізацію його доставки до клітин легень та посилення протизапальної, антиоксидантної й імуномодулювальної дії;
- із застосуванням *in silico* підходів і методів молекулярного докінгу обґрунтовано перспективність використання систем транспорту кверцетину для фармакологічного впливу на запальні процеси та ускладнення ГРДС;
- обґрунтовано мультимішеневу протизапальну дію кверцетину через взаємодію з ключовими регуляторами запальної відповіді (циклооксигенази-1 і -2, MAPK14);
- продемонстровано органопротекторний потенціал ліпосомального кверцетину щодо органів-мішеней при тяжкому перебігу ГРДС, насамперед серця та органа зору;
- встановлено радіозахисні та антифібротичні ефекти ліпосомального кверцетину в умовах експериментального радіаційного впливу.

4. Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційного дослідження мають вагомим практичне значення та відкривають можливості для прикладного використання ліпосомальних форм кверцетину як перспективного підходу до патогенетичної фармакотерапії гострого респіраторного дистрес-синдрому та його віддалених ускладнень. Вони формують наукове підґрунтя для подальшого впровадження відповідних систем доставки у доклінічні та клінічні дослідження. Отримані результати можуть

бути використані при розробці нових лікарських засобів на основі кверцетину, зокрема комбінованих препаратів із іонами цинку. Крім того, вони сприяють обґрунтуванню оптимальних шляхів введення препаратів залежно від локалізації ураження та ступеня вираженості патологічних змін.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. У дисертаційній роботі використано сучасні методи дослідження, адекватні поставленій меті та завданням, а також забезпечено достатній обсяг експериментального матеріалу. Для реалізації поставлених у роботі завдань застосовано комплекс взаємодоповнювальних методичних підходів. Зокрема, використано комп'ютерне моделювання міжмолекулярної взаємодії (*in silico* молекулярний докінг), фізико-хімічні методи дослідження, фармакологічне вивчення на експериментальних моделях ексудативного запалення, апробовані моделі гострого респіраторного дистрес-синдрому (кислотна аспірація та ушкодження, індуковане ліпополісахаридом), а також гістологічні й морфометричні дослідження легеневої тканини у поєднанні з біохімічними, гематологічними та радіобіологічними методами аналізу. Достовірність результатів підтверджується їх статистичною обробкою із застосуванням сучасних методів аналізу даних і варіаційної статистики. Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень і не суперечать сучасним уявленням про патогенез гострого респіраторного дистрес-синдрому. Обґрунтованість висновків базується на всебічному аналізі одержаних результатів та їх логічному узагальненні.

6. Структура та обсяг дисертаційної роботи. Структура дисертаційної роботи відповідає сучасним вимогам до її оформлення. Роботу викладено у традиційній формі державною мовою; вона містить анотації, вступ, огляд літератури, розділ із характеристикою матеріалів і методів дослідження, розділи з викладенням результатів, їх аналізом і узагальненням, висновки, список використаних джерел та додатки. Бібліографія налічує 173 джерела, переважна

частина яких - іноземні публікації останніх п'яти років. Робота ілюстрована 53 рисунками та 30 таблицями, що повною мірою відображають отримані результати.

У розділі 1 наведено ґрунтовний аналіз літературних джерел щодо сучасних підходів до фармакотерапії гострого респіраторного дистрес-синдрому, а також ролі протизапальних засобів і систем доставки кверцетину.

Розділ 2 присвячено опису матеріалів і методів дослідження; у ньому детально викладено застосовані методики, зокрема метод створення ліпосомальної композиції кверцетину з іонами цинку, що становить методичний фундамент роботи.

У розділі 3 наведено результати *in silico* докінг-аналізу молекулярних взаємодій кверцетину з ключовими мішенями запалення (ЦОГ, 5-LOX), що дало змогу теоретично обґрунтувати його протизапальну активність і склад нової композиції з іонами цинку.

Розділ 4 присвячено вивченню протизапальних властивостей кверцетину в різних системах доставки за умов експериментального ексудативного запалення.

У розділі 5 наведено результати експериментального дослідження ефективності систем доставки кверцетину при ГРДС із використанням двох різних моделей: індукції синдрому ліпополісахаридом та кислотної аспірації.

Розділ 6 присвячено вивченню лікувально-профілактичної ефективності ліпосомального кверцетину («Ліпофлакон») при віддалених ускладненнях запально-деструктивних ушкоджень різної етіології, зокрема при фіброзі легень та опікових ураженнях ока, що свідчить про мультимодальність його дії.

У 9 висновках узагальнено ключові результати дослідження. Вони повністю відповідають поставленій меті та завданням, є науково обґрунтованими та достовірними.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи висвітлено у 13 наукових публікаціях, включаючи 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. Рівень оприлюднення результатів дисертаційного дослідження в наукових публікаціях, а також їх апробація на наукових конференціях повністю відповідають вимогам МОН України щодо здобуття ступеня доктора філософії (PhD).

8. Освітня та наукова інтеграція. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в освітній процес Навчально-наукового інституту хімічних технологій та інженерії (кафедра біотехнології, біофізики та аналітичної хімії), що підтверджується відповідним актом впровадження. Матеріали роботи використовуються як додатковий навчальний ресурс при викладанні дисциплін «Фармакологія», «Експериментальна медицина» та «Патологічна фізіологія».

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. На підставі фахового аналізу тексту, в т.ч. кількісних даних дисертації і наукових праць аспірантки, публікацій інших авторів за близькою тематикою із застосуванням on-line сервісів (зокрема програми StrikePlagiarism) перевірки на плагіат, не виявлено ознак академічного плагіату або самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням авторки, текст дисертації є оригінальним. Виявлені тільки окремі співпадиння з власними публікаціям, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами. Сумнівів у наукових досягненнях Суворової З.С. немає, порушення академічної доброчесності відсутні.

10. Зауваження та дискусійні положення. Дисертаційна робота містить лише окремі незначні стилістичні та граматичні похибки, які не впливають на її

загальне сприйняття. Принципових зауважень до змісту роботи не виникає. Разом із тим, у порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Яким чином здійснювалося прогнозування стабільності ліпосомальної композиції кверцетину з іонами цинку з урахуванням відмінностей у природі їх хімічних взаємодій?

2. Чим обґрунтовано вибір моделі радіаційно-індукованого фіброзу легень для оцінки антифібротичного ефекту ліпосомального кверцетину?

11. Конфлікт інтересів. Як рецензент конфлікту інтересів не маю.

12. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового 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 самостійним, завершеним науковим дослідженням, у якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають суттєве значення для фармакологічної науки та медичної практики. Робота характеризується високим рівнем наукової новизни, теоретичною та практичною значущістю отриманих результатів, а також належним рівнем узагальнення і обґрунтованості висновків. За актуальністю теми, обґрунтованістю вибору методів дослідження, рівнем їх виконання, достовірністю отриманих результатів, повнотою їх висвітлення в наукових публікаціях та апробацією на наукових форумах, а також за теоретичним і практичним значенням основних положень дисертаційна робота Суворової З.С. на тему «Фармакотерапевтична активність кверцетину у складі різних систем транспорту при гострому респіраторному дистрес-синдромі» 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 (ОНП Біологія/Фармакологія).

Рецензент:

Провідний науковий співробітник

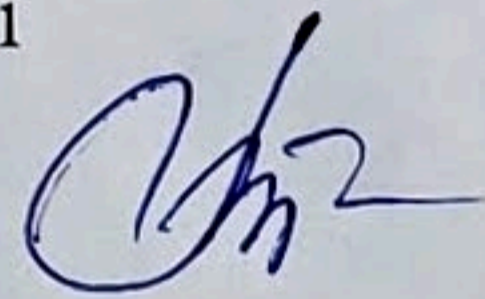
відділу фармакології клітинних

сигнальних систем

та експериментальної терапії

ДУ «Інститут фармакології та токсикології

НАМН України», к. біол. н.



Ірина ІВАНОВА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ	
Підпис	<u>Суворова З.В.</u>
Засвідчую	
Учений секретар	<u>Дослідник Н.В. [Signature]</u>
"ЗФ"	<u>Квісаров</u> 2026 р.