

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, декана медичного факультету,
професора кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації
Дніпровського державного медичного університету

Жилюка Володимира Івановича

на дисертаційну роботу

Суворової Зінаїди Сергіївни за темою:

«Фармакотерапевтична активність кверцетину у складі різних систем транспорту при гострому респіраторному дистрес-синдромі», поданої у разову спеціалізовану Вчену раду PhD 12498, створену згідно з наказом директора ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", на підставі рішення Вченої ради ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", протокол № 3 від 24.03.2026 року, з правом проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня
доктора філософії

в галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія

Актуальність обраної теми дисертації.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є поліетіологічним і клінічно гетерогенним синдромом, що виникає внаслідок ускладнень різноманітних гострих станів, зокрема тяжкої пневмонії, аспірації шлункового вмісту, сепсису, поліорганної недостатності, а також внаслідок воєнних поранень та катастрофічних травм і має високий ризик смертності навіть за умов інтенсивної терапії. У зв'язку з цим наукові дослідження зосереджені на розробці нових патогенетично обґрунтованих стратегій лікування, спрямованих на модуляцію імунної відповіді, зниження запального навантаження та підтримку бар'єрної функції легеневого епітелію. Специфічної терапії ГРДС наразі не існує. Сучасна медикаментозна і немедикаментозна корекція фокусується на респіраторній підтримці, зокрема, використанні штучної вентиляції легень, екстракорпоральній мембранній оксигенації у тяжких випадках, застосуванні сурфактанту, інгаляційному введенні оксиду азоту, використанні засобів для

корекції порушень гемодинаміки та системи коагуляції, а також глюкокортикоїдів і протизапальних препаратів, спрямованих на зменшення продукції прозапальних медіаторів. Відсутністю специфічних засобів терапії можна пояснити і високу смертність пацієнтів, незважаючи на інтенсивну терапію. Тому, пошук нових можливостей як немедикаментозної, так і медикаментозної корекції гострого респіраторного дистрес-синдрому, зокрема шляхом аргументованого впровадження у стандарти терапії нових лікарських засобів, залишатиметься актуальним для вирішення цієї проблеми. Сьогодні до таких препаратів можна віднести кверцетин - природній флавоноїд з високою фармакологічною перспективністю щодо безпеки і ефективності, особливо в умовах надмірної імунної відповіді при ГРДС.

Суттю роботи Суворової З.С. є експериментальне та теоретичне обґрунтування фармакотерапевтичної ефективності кверцетину у різних системах транспорту при гострому респіраторному дистрес-синдромі та запаленні. Своєчасність та актуальність тематики дисертації Суворової З.С. не викликає сумнівів, а сама робота має вагому наукову новизну та практичну значущість, з огляду на перспективи подальшого впровадження її результатів в медичну практику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.
Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи, 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), в якій дисертантка є відповідальним виконавцем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Положення дисертаційної роботи ґрунтуються на результатах експериментів *in vivo* проведених на 645 білих нелінійних та 100 мишах лінії Balb/c обох статей. Формування експериментальних груп, відбір тварин, підбір методик обґрунтовані, відповідають поставленим меті та завданням. Кількість

тварин є достатньою для обґрунтування результатів та підтвердження їх достовірності. У процесі роботи здобувачем використано адекватні фармакологічні, біохімічні, фізико-хімічні, та патоморфологічні методи дослідження. Цифрові дані оброблені актуальними методами варіаційної статистики, що дозволяють вважати наукові положення і висновки обґрунтованими. Прогноз взаємодії кверцетину з активними сайтами ензимів проведений за допомогою докінг-аналізу *in silico*, відповідно сучасних вимог у програмному середовищі AutoDock Vina. Наукова робота виконана на сучасному науково-методичному рівні у відповідності до положень з біоетики, що підтверджено комісією з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (протокол № 01/10/25 від 30.10.2025 р.). Отримані дисертанткою результати достатньою мірою оприлюднені в матеріалах наукових форумів та наукових фахових виданнях.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше досліджено і теоретично обґрунтовано мультимішеневий характер протизапальної дії кверцетину. Показано, що його ефекти реалізуються через взаємодію з ключовими регуляторами запальної відповіді - ЦОГ-1, ЦОГ-2 та МАРК14. Встановлено, що використання систем доставки підвищує ефективність реалізації фармакологічного потенціалу кверцетину та забезпечує більш виражений терапевтичний ефект у моделях ГРДС. Дисертанткою розроблено та експериментально обґрунтовано нову ліпосомальну композицію кверцетину з іонами цинку, яка характеризується потенціюванням протизапальних та органопротекторних властивостей. Інноваційність створеної композиції підтверджено патентом. Наукова новизна результатів дисертаційної роботи підтверджується впровадженими нововведеннями.

Практичне значення одержаних результатів. Робота є експериментальним дослідженням, у якому дисертантом обґрунтовано раціональність впровадження систем транспорту кверцетину у доклінічну та клінічну практику. Отримані дані можуть бути використані при розробці нових лікарських форм і комбінованих препаратів на основі кверцетину, зокрема

композицій з іонами цинку, а також для оптимізації шляхів введення залежно від локалізації та тяжкості патологічного процесу.

Встановлені протизапальні, антифібротичні та радіозахисні властивості ліпосомального кверцетину розширюють можливості його практичного застосування при гострих ушкодженнях легень, пост-ГРДС-фіброзі та радіаційно-індукованих ураженнях. Матеріали роботи можуть бути використані у науково-дослідній діяльності та навчальному процесі при викладанні фармакології, патологічної фізіології та експериментальної медицини.

Результати дослідження апробовано та впроваджено під час навчання на кафедрі Біотехнології, біофізики та аналітичної хімії Навчально-наукового інституту хімічних технологій та інженерії.

Повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій, апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи відображено у 13 наукових публікаціях, з них 4 статті, у тому числі 1 стаття у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus, та 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (категорія «Б»); 1 патент США, 1 заявка на патент України, та 7 тез доповідей наукових заходів.

Публікації достатньою мірою охоплюють всі розділи дисертаційної роботи.

Оцінка структура, форми і змісту дисертації. Дисертаційна робота Суворової Зінаїди Сергіївни структурована відповідно до вимог МОН України. Вона складається зі вступу, анотацій українською та англійською мовами, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», чотирьох розділів власних досліджень, розділу «Аналізу та узагальнення результатів дослідження», висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Текст дисертації викладений на 213 сторінках комп'ютерного набору, з яких основний зміст займає 165 сторінок. Дисертаційна робота містить 30 таблиць, 53 ілюстрацій та додатки

Анотація оформлена згідно з чинними вимогами.

У *вступі* викладено обґрунтування вибору теми дослідження, вказаний зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами, мета і

завдання, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів та описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перелічено наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені публікації за матеріалами дисертації, її обсяг і структура.

Огляд літератури Розділ написаний на високому науково-методичному рівні з критичним аналізом сучасних джерел наукової літератури та висновками. Дисертант проводить аналіз уявлень про причини, патогенез, заходи діагностики гострого респіраторного дистрес-синдрому, а також можливості медикаментозного та немедикаментозного втручання та перспективність використання в якості засобів його терапії препаратів кверцетину. Особливої уваги заслуговує аргументація доцільності використання транспортних форм «Drug Delivery Systems» (DDS), які дозволяють подолати фармакокінетичні бар'єри й забезпечити адекватний терапевтичний рівень кверцетину в плазмі крові та тканинах, зокрема таких як кверцетин-метал-комплексів, комплексів з водорозчинними полімерними носіями, зокрема полівінілпіролідом (корвітин) та ліпосомальних систем транспорту (ліпофлафон) при гострому респіраторному дистрес-синдромі. Розділ містить достатню кількість посилань на сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела та логічно і аргументовано обґрунтовує доцільність подальших досліджень.

У розділі «*Матеріали та методи дослідження*» наведена характеристика експериментальних тварин, використаних у дослідженні, наданий опис та аргументація вибору використаних препаратів, їх приготування з обґрунтуванням вибору доз, шляху введення, описані методики відтворення експериментів та методи дослідження, використані дисертанткою. Представлено інформацію про створення нової системи транспорту кверцетину – оригінальної ліпосомальної композиції кверцетину з іонами цинку. Авторкою використано широкий спектр методів досліджень, а саме: фармакологічних (вивчення протизапальної активності *in vivo* на моделях ГРДС (HCl- та LPS-модель), біохімічних (ІФА, гематологічний аналіз), фізико-хімічних (спектрофотометрія), морфологічних, докінг-аналізу та статистичних.

Результати власних досліджень автором наведені у 4-х розділах, що викладені на 92 друкованих аркушах.

У *третьому* розділі дисертації наведено результати докінг-аналізу *in silico* зв'язків та молекулярних мішеней кверцетину, що визначають його протизапальну дію. Дисертанткою визначено, 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. Також 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. Водночас, взаємодія кверцетину з 5-ЛОГ характеризується меншою енергією зв'язування порівняно зі стандартними інгібіторами. Поліфенольна структура кверцетину зумовлює формування водневих, гідрофобних та π -взаємодій з амінокислотними залишками білків-мішеней, а також здатність до комплексоутворення з іонами перехідних металів. Завдяки цьому дисертанткою обґрунтовано доцільність створення ліпосомальної композиції кверцетину з цинком, оскільки утворення комплексу KB-Zn не порушує його ключових взаємодій з активними центрами ферментів і потенційно може підвищувати біодоступність та ефективність протизапальної дії.

Четвертий розділ автор присвятив вивченню протизапальних ефектів кверцетину в системах транспорту при ексудативному запаленні. Встановлено, що ліпосомальна форма кверцетину проявляє виражену дозозалежну антиексудативну активність у моделі карагенінового набряку і за своїми властивостями не поступається диклофенаку натрію. У моделях гістамінового та серотонінового набряку дана лікарська форма кверцетину забезпечувала помірне зменшення ексудації, причому для гістамін-індукованої реакції характерним було досягнення фармакологічного плато, а для серотонінової – нелінійна дозозалежність. У моделі формалінового запалення ліпосомальний кверцетин виявляє вплив і на пізню фазу ексудативного процесу, хоча без чіткої пропорційності підвищенню дози. Препарат кверцетину в матриці повідону виявляв також виявляв антиексудативну активність у всіх досліджених моделях,

однак за виразністю ефекту поступався ліпосомальній формою. Загалом порівняльний аналіз засвідчив переваги ліпосомальної системи доставки кверцетину щодо виразності та відтворюваності протизапальної дії. Водночас, оригінальна ліпосомальна композиція кверцетину з цинком продемонструвала виражену антиексудативну активність у моделі карагенінового запалення, перевищуючи ефект ліпосомальної форми у співставних дозах. Отримані результати.

П'ятий розділ присвячений дослідженням ефективності *drug delivery systems* кверцетину при ГРДС. На моделі аспіраційного ушкодження легенів (НСІ-індукований ГРДС) дисертанткою встановлено, що ліпосомальна форма кверцетину достовірно зменшує летальність тварин, покращує клінічний стан та сприяє стабілізації динаміки маси тіла. Найбільш виражений ефект досягався за поєднання внутрішньовенного та інгаляційного шляхів її введення. Також її застосування позитивно вплинуло на гематологічні показники периферичної крові на 6-ту добу розвитку ГРДС. Найбільш збалансовані зміни зафіксовано при інгаляційному введенні, особливо у комбінації з цинком. Морфологічне дослідження легеневої тканини у НСІ-моделі підтвердило формування типових ознак гострого запального ушкодження з елементами альтерації, ексудації та подальших фібротичних змін. Ліпосомальні системи транспорту кверцетину зменшували вираженість патологічних змін у легенях у віддалені терміни спостереження. Порівняльний аналіз показав, що препарат кверцетину в матриці повідону виявляє протективні властивості, однак поступається ліпосомальній формі за ступенем нормалізації гістоструктури легенів і стабілізації клініко-гематологічних показників, особливо при інгаляційному застосуванні. На моделі фатального LPS-індукованого ГРДС внутрішньовенне введення ліпосомальної форми кверцетину суттєво знижувало летальність. Ліпосомальна композиція кверцетину з цинком забезпечувала більш виражений протективний ефект, що проявлявся вищими показниками виживаності та кращою динамікою маси тіла порівняно з монотерапією. За умов LPS-індукованого системного запалення застосування ліпосомальної форми кверцетину, особливо у поєднанні з цинком, сприяло зменшенню тяжкості клінічних проявів інтоксикації, відновленню

рухової активності та нормалізації загального стану тварин, що свідчить про системний протизапальний і органопротекторний потенціал досліджуваних композицій. Загалом, ліпосомальна система доставки кверцетину, зокрема і в комбінації з цинком, демонструє найбільш виражений терапевтичний ефект як при прямому токсичному ушкодженні легенів, так і при системній запальній відповіді.

У шостому розділі дисертаційної роботи дисертантка наводить результати оцінки лікувально-профілактичної дії кверцетину в ліпосомальних системах транспорту за розвитку фіброзу легень та наслідків опікових уражень ока. На моделі тотального опромінення (5,5 і 7,0 Гр) підтверджено розвиток дозо- та часозалежного радіаційно індукованого фіброзу легень із прогресуючим зменшенням площі альвеол, наростанням сполучнотканинних розростань і підвищенням вмісту сумарного колагену у віддалені строки спостереження (90–180 діб). Введення ліпосомальної форми запобігало надмірному накопиченню колагену в легеневій тканині та у віддалені терміни забезпечувало його рівень, наблизений до біологічного контролю. Морфологічно підтверджено, що за умов застосування ліпосомального кверцетину зберігалася структурна організація респіраторного відділу легень, зменшувалася вираженість міжальвеолярних і перибронхіальних фіброзних змін, підтримувалася капілярна мережа, що підтверджує його радіопротекторні та протекторні властивості щодо паренхіми легень. Водночас, на моделі кислотного опіку рогівки II ступеня цей препарат забезпечував прискорену регресію клінічних проявів ушкодження (набряк, гіперемія, помутніння), зменшення площі ураження та швидше відновлення прозорості рогівки порівняно з контролем. Ультраструктурний аналіз підтвердив цитопротекторну та репаративну дію засобу і засвідчив активацію білоксинтезувальних та енергетичних процесів у клітинах рогівки. Порівняльний аналіз шляхів введення показав перевагу періокулярного (субтенонового) способу доставки ліпосомальної форми кверцетину, який забезпечує більш стабільний протизапальний і репаративний ефект при меншій кратності введень. Загалом отримані результати підтверджують те, що ліпосомальна система транспорту кверцетину реалізує комплексну антиоксидантну, протизапальну,

антифібротичну та цитопротекторну дію як при системному радіаційному ушкодженні, так і при локальному хімічному опіку. Завдяки отриманим даним дисертантка обґрунтовує перспективність ліпосомальної форми кверцетину як засобу для профілактики та лікування фібротичних і деструктивно-запальних процесів різної етіології.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» викладений автором на 4 сторінках. У цьому розділі дисертантка систематизує отримані результати та обґрунтовує загальні висновки. Авторка репрезентує загальну логіку всього дослідження, детально та чітко окреслює зв'язки між положеннями та висновками різних розділів дисертаційної роботи, зазначаючи, що ефективність кверцетину визначається не лише його власними властивостями, але й характеристиками системи доставки, способом введення та умовами патологічного процесу. Це відкриває перспективи для подальших досліджень і його практичного застосування.

Дисертанткою сформульовано дев'ять загальних висновків, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження, логічно витікають з отриманих результатів, обґрунтовані та аргументовані статистичним аналізом, що характеризує високий методичний рівень та завершеність роботи.

Список літератури оформлений згідно з чинними вимогами, налічує 173 найменувань, серед яких 147 – іноземні, що свідчить про широту проведеного літературного пошуку та аналізу сучасного стану досліджуваної тематики.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

При детальному розгляді дисертаційної роботи Суворової З.С. не було виявлено будь-яких порушень академічної доброчесності. Про це свідчать результати проведеної первинної експертизи на наявність плагіату в дисертаційній роботі. Текст представлених матеріалів дисертаційної роботи є оригінальним. Усі ідеї та положення, викладені в дисертаційній роботі, належать автору.

Зауваження до дисертаційної роботи та її оформлення

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, дає привід для дискусії, хоча і має деякі недоліки, які не зменшують загальної позитивної оцінки роботи, не стосуються її суті та наукових положень, які виносяться на захист і мають лише рекомендаційний характер:

1. Зустрічаються поодинокі граматичні і технічні помилки.
2. Не зовсім зрозумілим є доцільність вивчення ефективності ліпосомальної форми кверцетину при опіковій травмі ока і її відношення до ГРДС.
3. У шостому розділі відсутня інформація щодо ефективності інших форм кверцетину.
4. У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» варто було провести порівняння отриманих даних з результатами інших дослідників.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Що на вашу думку забезпечує відмінності у виразності протизапальних властивостей кверцетину при використанні різних його форм і які ймовірні механізми лежать в основі цього?
2. Чи можна вважати отримані дані ознакою раніше не з'ясованих фармакологічних властивостей кверцетину, які не пов'язані з його антиоксидантними властивостями?
3. Який з шляхів введення є найбільш оптимальним при ГРДС?

Інформація про реальний чи потенційний конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів не маю.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Суворової Зінаїди Сергіївни за темою «Фармакотерапевтична активність кверцетину у складі різних систем транспорту при гострому респіраторному дистрес-синдромі» є завершеною актуальною науковою працею, що виконана дисертантом особисто.

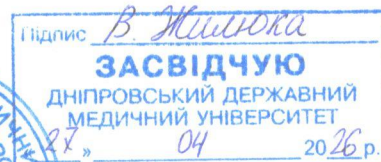
За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом проведених досліджень, методологічним рівнем виконання, повнотою висвітлення дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ України від 21 березня 2022 р. №341, від 19 травня 2023 р. №502, та від 03 травня 2024 р. №507 та вимогам до оформлення дисертації, які затверджені наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Офіційний опонент:

декан медичного факультету,
професор кафедри фармакології,
загальної та клінічної фармації
Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор



Володимир ЖИЛЮК



*Чесний секретар,
к.біол.н., доцент
С.ЕГОРОВА*