

Фармакотерапевтична дія систем транспорту кверцетину за експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого кислотною аспірацією

Н. В. Степанова¹, З. С. Суворова², О. Є. Ядловський², Г. С. Григор'єва²,
Н. Ф. Конахович²

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

кверцетин, аспірація,
гострий респіраторний
дистрес-синдром, ліпосоми.

Keywords:

quercetin, aspiration,
acute respiratory distress
syndrome, liposomes.

Надійшла до редакції /
Received: 02.10.2025

Після доопрацювання /
Revised: 17.11.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 03.12.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

Подано прогнозне обґрунтування й експериментальне підтвердження фармакотерапевтичної дії кверцетину, інкорпорованого у фосфатиділхолінові ліпосоми або матрицю повідону, у моделі гострого респіраторного дистрес-синдрому, що індукований інтратрахеальною аспірацією хлороводневої кислоти.

Мета роботи – встановити феномен фармакотерапевтичної дії кверцетину в системах транспорту при гострому респіраторному дистрес-синдромі, зумовленому кислотною аспірацією, за різних способів введення для експериментального обґрунтування поширення клінічної трансляції відомих препаратів кверцетину.

Матеріали і методи. Дослідження здійснено з дотриманням норм біоетики на білих мишах лінії Balb/c (25–30 г, обох статей) із віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Модель гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) відтворювали інтратрахеальною інстиляцією 0,1 N HCl після анестезії пропофолом; контрольні тварини отримували фізіологічний розчин. Вивчали два препарати: Ліпофлавіон® (ліпосомальна форма кверцетину) та Корвітин® (водорозчинний кверцетин). Зразки вводили внутрішньовенно та/або інгаляційно за різними схемами протягом 5 діб. Ефективність оцінювали за виживаністю, зміною маси тіла, клінічним станом та морфологією тканин легень і серця. Для гістології зразки фіксували у формаліні, заливали в парафін, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та досліджували світловою мікроскопією. Статистичну обробку здійснювали з використанням критерію Шапіро–Вілکا, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) або критерію Краскела–Волліса ($p \leq 0,05$). Аналіз здійснювали у Microsoft Excel та з використанням онлайн-калькулятора Statistics Kingdom.

Результати. Встановлено феномен лікувально-профілактичного ефекту досліджених систем транспорту кверцетину (лікарські засоби Ліпофлавіон і Корвітин) за протекторним впливом на динаміку виживаності (зростання до 100 %), нормалізації клінічного стану та маси тварин за індукції ГРДС кислотною аспірацією. Фармакотерапевтичну дію інгаляційного та ін'єкційного введення досліджених препаратів кверцетину візуалізовано за гісто-морфологічною картиною відновлення структури та протидії запальному процесу у таргетних легенях і бронхах, що глибоко уражені у моделі ГРДС.

Висновки. Отримані експериментальні результати мають сприяти обґрунтуванню клінічної трансляції лікарських засобів на основі систем транспорту кверцетину в медичній технології лікування ГРДС.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 4(67). С. 314-320

Pharmacotherapeutic effect of quercetin delivery systems in experimental acute respiratory distress syndrome induced by acid aspiration

N. V. Stepanova, Z. S. Suvorova, O. Ye. Yadlovskiy, G. S. Grygorieva, N. F. Konakhovych

Predictive justification and experimental confirmation of the pharmacotherapeutic effect of quercetin incorporated into the phosphatidylcholine liposomes or the povidone matrix in a model of acute respiratory distress syndrome induced by intratracheal aspiration of hydrochloric acid are presented.

Aim. To establish the phenomenon of the pharmacotherapeutic action of quercetin in transport systems in acute respiratory distress syndrome caused by acid aspiration, using various methods of administration in order to provide experimental justification for the broader clinical translation of known quercetin formulations.

Materials and methods. The study was conducted in compliance with bioethical standards using Balb/c mice (25–30 g, both sexes) from the vivarium of the State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was modeled by intratracheal instillation of 0.1 N HCl after propofol anesthesia. Control animals received sterile saline. Two drugs were studied: Lipoflavon® (liposomal quercetin formulation) and Corvitin® (water-soluble quercetin de-

rivative). The samples were administered intravenously and/or by inhalation according to different regimens for 5 days. Therapeutic efficacy was assessed by survival, body weight dynamics, clinical status, and histological examination of lungs and heart. Tissue samples were fixed in formalin, paraffin-embedded, sectioned, stained with hematoxylin-eosin, and examined by light microscopy. Statistical analysis was performed using the Shapiro–Wilk normality test, one-way analysis of variance (ANOVA), or Kruskal–Wallis criterion ($p \leq 0.05$). The analysis was performed in Microsoft Excel and using the Statistics Kingdom online calculator.

Results. The phenomenon of the therapeutic and prophylactic effect of the studied quercetin transport systems (drugs Lipo flavon and Corvitin) was established in terms of their protective effect on the dynamics of survival (growth up to 100 %), normalization of the clinical condition and weight of animals during ARDS induction by acid aspiration. The pharmacotherapeutic effect of inhalation and injection administration of the studied quercetin preparations was visualized by the histo-morphological picture of structural restoration and anti-inflammatory process in the target lungs and bronchi, which are deeply affected in the ARDS model.

Conclusions. The obtained experimental results should contribute to the justification of the clinical translation of drugs based on quercetin transport systems in the medical technology of ARDS treatment.

Modern medical technology. 2025;17(4):314-320

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), в основі якого лежить дифузне запалення легенів із гострою дихальною недостатністю, може виникати за різних важких патологічних станів (пневмонія різного генезу, травма, сепсис, аспірація небезпечних факторів, зокрема внаслідок воєнних і катастрофальних подій) [1,2].

Загальні наслідки безпрецедентного поширення ГРДС при пандемії COVID-19 [3,4] було оцінено як «неприпустимо високу смертність за недостатньої ефективності фармако-терапії» [1,5]. Показово, що на тлі емпіричної поліпрагмазії незамінним компонентом фармако-терапії ГРДС є проти-запальні препарати [3,6]. Цей фактор при лікуванні ГРДС актуалізує запит на протизапальні засоби, що поєднують багатофункціональність дії з належним профілем безпеки. До таких засобів належить природний 3,3',4',5,7-пента-оксифлаво-н кверцетин (КВ) [7]. Висока антиоксидантна активність КВ (т. зв. «універсальний антиоксидант») визна-чає його потужний протизапальний потенціал у поєднанні з тромбін-інгібуючою і спазмолітичною дією [8,9], що важливо в контексті акцентованої при ГРДС активації запального каскаду і системи згортання крові. Специфіку механізму протизапального ефекту визначають дані докінг-аналізу *in silico* щодо впливу КВ на модуляцію структури специфічних біомішених циклооксигеназ внаслідок «гідрофобно-водне-вої» взаємодії з амінокислотними групами з енергією зв'язку порядку -9 кКал/моль [6].

Доцільність використання КВ при лікуванні ГРДС привер-тає увагу до систем його транспорту, які здатні підвищити вкрай низьку біодоступність індивідуального КВ та орієнтовані на парентеральне введення, що необхідно за важкого стану пацієнта зі зруйнованим комплаєнсом [10,11]. Згідно з нара-тивом «Систем транспорту ліків» (Drug delivery systems), у цій роботі досліджено ліцензовані препарати «Ліпофлаво-н» та «Корвітин», які створено на основі КВ, інкорпорованого до фосфатиділхолінових ліпосом та до матриці повідону відповідно.

Мета роботи

Встановити феномен фармако-терапевтичної дії КВ у системах транспорту при ГРДС, зумовленому кислотною

аспірацією, за різних способів введення для експерименталь-ного обґрунтування поширення клінічної трансляції відомих препаратів КВ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях, що проведені відповідно до норм біое-тики, використано 70 білих мишей лінії Balb/c вагою 25–30 г обох статей із розведення віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Після карантину тварин розподіляли на групи за методом рандомізованих номерів. Тварин утримували у пластикових клітках по одній тварині з вільним доступом до корму та води у стандартних умовах віварію (22–24 °С, вологість 30–70 %, цикл освітлення 12 год. світло/12 год. темрява).

Модель гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), зумовленого кислотною аспірацією (НСІ-модель) [12] відтворювали інтратрахеальною інстиляцією соляної кислоти (0,1 N HCl, pH 1,5) з попередньою анестезією внутрішньовен-но пропофолом (0,1 мл/мишу, 1 % розчин). Перед кислотною аспірацією миші голодували протягом ночі, отримуючи воду *ad libitum*. Контрольні тварини пройшли таку саму процедуру, але замість соляної кислоти інтратрахеально отримували стерильний фізіологічний розчин.

Лікування проводили такими препаратами.

Тест-зразок № 1. Препарат Ліпофлаво-н (серія 11301321, АТ «Фармстандарт-Біолік») у формі ліофілізованого порошку. Склад: лецитин-стандарт – 550 мг, кверцетин – 15 мг, допо-міжна речовина – лактози моногідрат.

Тест-зразок № 2. Препарат Корвітин (серія 0540123, НВЦ «Борщагівський ХФЗ») у формі ліофілізованого порошку. Склад: кверцетин – 500 мг (у перерахуванні на суху речовину), повідон – 450 мг, допоміжна речовина – гідроксид натрію.

В експерименті тварин розподілили на вісім груп, а саме дві контрольні (по 5 тварин) та шість дослідних (по 10 тварин): 1) контрольна група – інтактні тварини; 2) введення тваринам інтратрахеально 0,9 % розчину натрію хлориду; 3) тварини без лікування (НСІ-модель); 4) тварини, які отримували Ліпофлаво-н шляхом інгаляційного введення (НСІ-модель); 5) тварини, які отримували Ліпофлаво-н шляхом внутрішньовенного введення (НСІ-модель); 6) тварини, які отримували

Ліпофлавіон шляхом інгаляційного та внутрішньовенного введення (НСІ-модель); 7) тварини, які отримували Корвітин шляхом інгаляційного введення (НСІ-модель); 8) тварини, які отримували Корвітин шляхом внутрішньовенного введення (НСІ-модель).

Із застосуванням низки незалежних фізико-хімічних методів проведено якісну та кількісну ідентифікацію КВ у тест-зразках та підтверджено його ліпосомальний статус у складі Ліпофлавіону.

В усіх лікувальних схемах тест-зразки застосовували у вигляді емульсії у стерильному 0.9 % розчині натрію хлориду. Уведену дозу продукту (мг/кг маси тіла) розраховували за вмістом КВ з урахуванням його вмісту КВ у флаконі Ліпофлавіону або Корвітину.

Лікувальну активність Ліпофлавіону та Корвітину оцінювали протягом 7 діб після відтворення НСІ-моделі ГРДС при варіюванні способів введення за такими схемами: а) одна внутрішньовенна ін'єкція безпосередньо перед відтворенням моделі, далі по 1 ін'єкції кожні 24 год протягом 5 днів; б) одна інгаляція через 2 год перед відтворенням моделі, наступні інгаляції раз на добу з інтервалом 24 год протягом 5 діб; в) одна внутрішньовенна ін'єкція безпосередньо перед відтворенням моделі, далі – одна інгаляція через 2 год після відтворення моделі, наступні інгаляції раз на добу з інтервалом 24 год протягом 5 діб.

Оцінювали вплив тест-зразків на виживаність, зміни маси тіла та клінічний стан тварин протягом 6 діб після індукції ГРДС. Клінічний огляд тварин здійснювали за утримання в руках на відкритій площині двічі на добу.

При морфологічних дослідженнях здійснювали евтаназію тварин під легким ефірним наркозом через 24 год після останнього введення препарату. Зразки тканин фіксували в 10 % нейтральному формаліні, проводили дегідратацію в етанолі та вміщували у парафінові блоки. Зрізи зразків забарвлювали гематоксилін-еозинином та вивчали на світловому мікроскопі з фото-реєстрацією.

Усі експериментальні процедури відповідають вимогам Методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України та біоетичних стандартів (протокол від 25.09.2025 року № 01.09.25, затверджений на засіданні Комісії з питань біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних науки України»).

Статистичну обробку експериментальних результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики. Попередньо здійснювали перевірку на відповідність закону нормального розподілу за допомогою критерію Шапіро–Вілکا. Для даних, що відповідали закону нормального розподілу, застосовували параметричні методи, зокрема однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). У випадках відхилення від закону нормального розподілу використовували непараметричні методи – критерій Краскела–Волліса. Опрацювання масиву даних здійснювали за допомогою стандартного пакета Microsoft Excel та спеціалізованого онлайн-калькулятора статистики. Відмінності між експериментальними результатами вважали достовірними при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати

У таблицях 1 та 2 наведено результати оцінювання фармакологічної активності Ліпофлавіону та Корвітину за показниками виживаності та маси тіла тварин, що вижили.

Після відтворення НСІ-моделі ГРДС відзначено негативну динаміку виживаності: зростання загибелі від 10 % до 60 % тварин у період від 1 до 7 доби (табл. 1). Патологія супроводжувалась зниженням рухової активності, загальмованістю, птозом. Тварини перебували у неприродній позі. Дихальний цикл та глибина дихання були порушені. Споживання їжі та води було суттєво знижено, що супроводжувалось зниженням ваги тіла тварин (табл. 2). Певне покращення спостерігали на 7 добу після моделювання патології, але відновлення клінічного стану тварин не відбувалось.

Після інтратрахеальної інстиляції фізіологічного розчину жодна тварина не загинула, хоча відзначено відносно зниження рухової активності та ваги тіла за повного відновлення стану тварин до 7 доби.

КВ у досліджених системах транспорту, що введені за запропонованими схемами, прогнозовано справляє лікувальну дію на тлі НСІ-моделі ГРДС.

Інгаляційне, внутрішньовенне та комбіноване (внутрішньовенне й інгаляційне) застосування Ліпофлавіону практично запобігало загибелі тварин (лише за в/в введення загибель 20 % на 7 день; порівн. 60 % патологія). Протягом трьох діб після моделювання патології відновлювались рухова активність і координація рухів, тонус мускулатури та дихання тварин.

Внутрішньовенне й інгаляційне застосування Корвітину суттєво зменшувало загибель тварин: на 40 % та 30 % відповідно на 7 день спостереження. При цьому протягом двох діб зберігалось зниження рухової активності мишей (з порушенням координації рухів, птозом, зниженням тонусу мускулатури та кінцівок, ускладненням дихання), але вже з 3 доби спостереження стан тварин, які вижили, значно покращувався.

Фармакологічну активність обох тест-систем транспорту КВ характеризує також позитивний вплив на динаміку маси тіла, що наприкінці періоду спостереження засвідчує природний набір ваги тварин, тоді як у НСІ-моделі ГРДС середня маса знизилась на 10,5 % (за зниження споживання їжі та води як частини патологічної клінічної картини) (табл. 2).

Зазначимо, що фармакологічна дія Ліпофлавіону та Корвітину за впливом на виживаність і динаміку маси тварин підтверджена за всіх застосованих схем введення, причому порівняно вищий ефект досягнуто за суміщення внутрішньовенного й інгаляційного застосування Ліпофлавіону.

Внаслідок відтворення аспіраційної НСІ-моделі верифіковано характерні морфологічні ознаки ГРДС як тяжкого запального ураження легенів та візуалізовано фармакотерапевтичний ефект КВ у досліджених системах транспорту КВ.

Розвиток ГРДС виявляється у легенях і бронхах (рис. 1 та 2) вираженням повнокров'ям з альтерацією стінки судин, запальними змінами легеневого інтерстиція та паренхіми (у т. ч. формуванням абсцедуючої пневмонії) з набряком перибронхіальної та периваскулярної сполучної тканини та інфільтрацією лімфоцитами, проявами бронхіоліту, дифузним

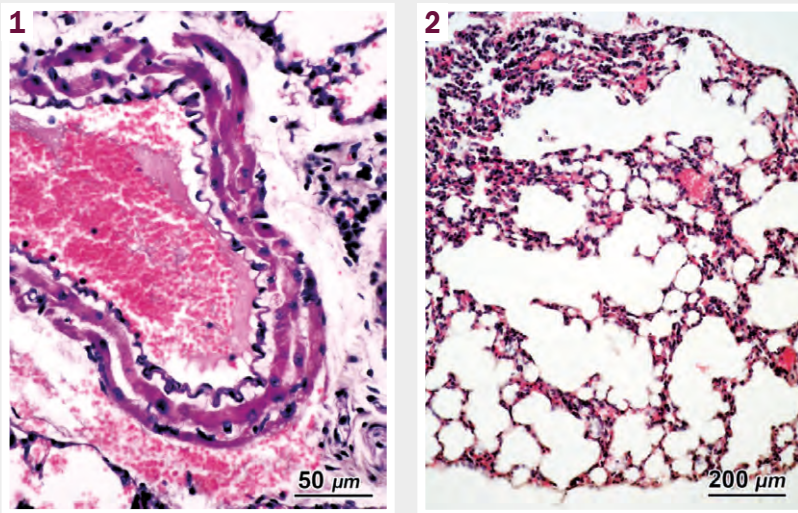


Рис. 1. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Підендотеліальний набряк в інтимі артерії, нерівномірне потовщення та гофрованість її внутрішньої еластичної мембрани, набряк гладком'язових волокон і розширення просторів між ними. Гематоксилін та еозин.

Рис. 2. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Вогнище емфіземи на периферії легеневої часточки. Гематоксилін та еозин.

Таблиця 1. Вплив досліджених тест-зразків КВ на виживаність тварин при ГРДС у моделі кислотної аспірації

Група тварин	Кількість тварин у групі на день спостереження: кількість тих, що вижили/вихідна кількість				
	Вихідна	1 день	3 день	5 день	7 день
Контроль (інтакт)	5	5/5	5/5	5/5	5/5
Інстиляція – 0,9 % розчин NaCl	5	5/5	5/5	5/5	5/5
Аспірація – HCl-модель	10	9/10	6/10	5/10	4/10
HCl-модель + Ліпофлавіон (інгаляція)	10	10/10	10/10	10/10	10/10
HCl-модель + Ліпофлавіон (ін'єкція)	10	10/10	10/10	10/10	9/10
HCl-модель + Ліпофлавіон (ін'єкція та інгаляція)	10	10/10	10/10	10/10	10/10
HCl-модель + Корвітин (інгаляція)	10	10/10	10/10	9/10	8/10
HCl-модель + Корвітин (ін'єкція)	10	10/10	10/10	10/10	8/10

Таблиця 2. Вплив досліджених тест-зразків КВ на динаміку маси тварин при ГРДС у моделі кислотної аспірації ($M \pm m$)

Група тварин	Маса тіла тварин на день спостереження, г		
	Вихідна	3 день	7 день
Контроль (інтакт)	25,4 ± 1,1	26,1 ± 1,6	27,2 ± 0,4
Інстиляція – 0,9 % розчин NaCl	29,7 ± 0,8	28,1 ± 2,3	28,8 ± 3,4
Аспірація – HCl-модель	29,4 ± 0,9	25,7 ± 2,5	26,3 ± 2,3
HCl-модель + Ліпофлавіон (інгаляція)	29,5 ± 1,2	28,2 ± 1,3	29,7 ± 1,3
HCl-модель + Ліпофлавіон (ін'єкція)	26,7 ± 0,4	26,4 ± 0,9	27,2 ± 0,3
HCl-модель + Ліпофлавіон (ін'єкція та інгаляція)	23,2 ± 0,8	24,7 ± 0,9	25,2 ± 0,7
HCl-модель + Корвітин (інгаляція)	30,1 ± 2,9	28,6 ± 2,5	29,2 ± 2,4
HCl-модель + Корвітин (ін'єкція)	28,8 ± 0,7	26,4 ± 1,9	28,1 ± 2,2

пневмофіброзом і дрібними вогнищами емфіземи легеневої паренхіми [13]. На периферії легенів – ділянки повнокров'я капілярів, потовщення коміркових перетинок, а також дрібні вогнища крововиливів і накопичення в просвітах альвеолярних мішечків ексудату. У слизовій оболонці бронхів відзначено дистрофічні зміни епітелію з вогнищами гіперплазії та метаплазії.

Виявлено глибокі морфологічні зміни, що вказують на ушкодження структури легенів саме внаслідок аспірації хімічного чинника (HCl), та практично відсутні зміни за власне інтра-трахеального втручання з інстиляцією фізіологічного розчину.

Лікувальний вплив Ліпофлавіону на тлі HCl-моделі виявляється значною протидією патологічним морфологічним змінам

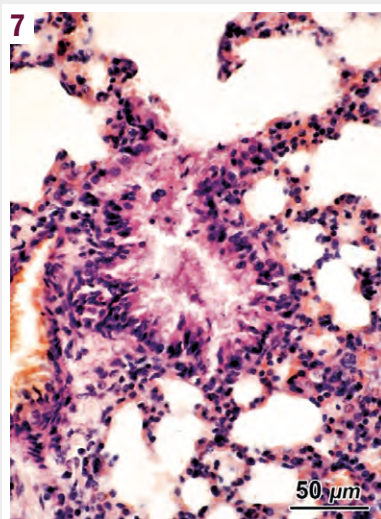
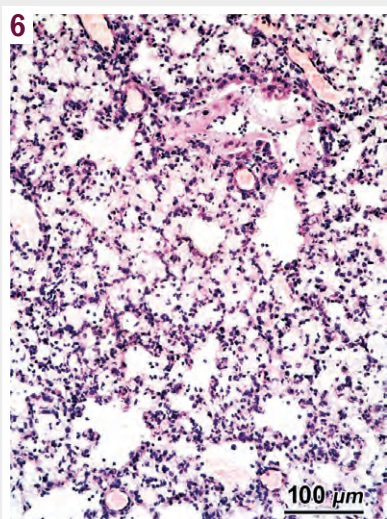
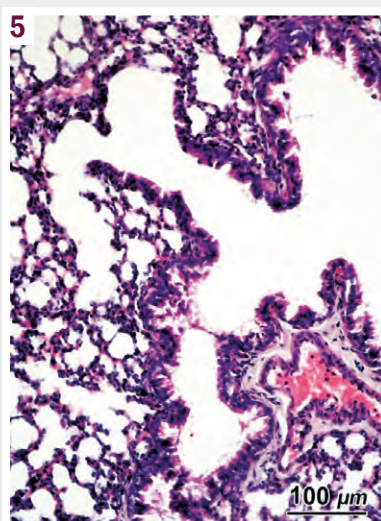
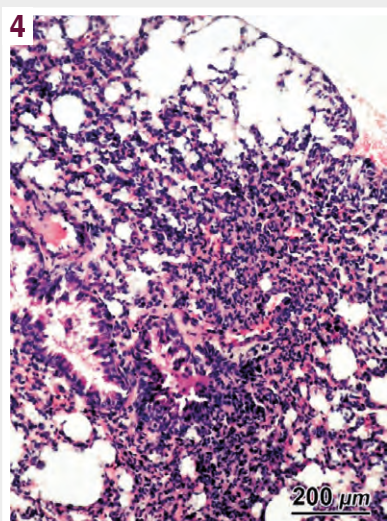
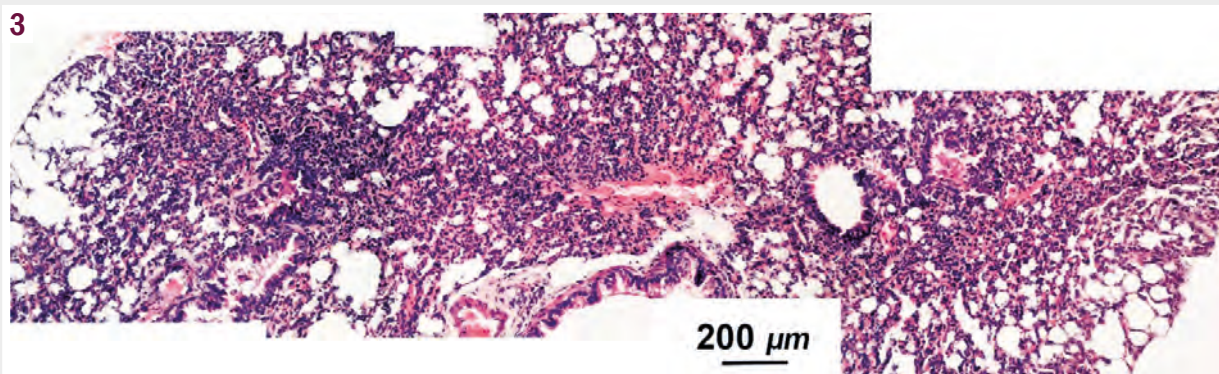


Рис. 3. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Внутрішньовенне введення Ліпофлавону. Помірне повнокров'я вен і капілярів у різних ділянках легень, дрібні мононуклеарні інфільтрати інтерстиція та легеневої паренхіми. Гематоксилін та еозин.

Рис. 4. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Інгаляційне введення Ліпофлавону. Часткова інфільтрація легеневого інтерстиція мононуклеарними клітинами. Гематоксилін та еозин.

Рис. 5. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Інгаляційне введення Ліпофлавону: розширення просвітів дрібних бронхів і формування бронхоектазів. Гематоксилін та еозин.

Рис. 6. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Сумісне внутрішньовенне та інгаляційне введення Ліпофлавону: помірний набряк та інфільтрація міжальвеолярних перегородок лімфоцитами і макрофагоцитами. Гематоксилін та еозин.

Рис. 7. Легені мишей в аспіраційній HCl-моделі ГРДС. Інгаляційне введення Корвітину: дистрофічні зміни епітелію бронха дрібного калібру, заповнення просвіту бронха муцином і злущеними клітинами. Гематоксилін та еозин.

у легенях і бронхах (рис. 3–6): підсиленням резистентності стінок кровоносних судин та слизової оболонки за лише помірного повнокров'я органів; зменшенням запальних змін легеневого інтерстиція та паренхіми; відсутністю абсцесів і абсцедуючої пневмонії; лише дрібними вогнищами емфіземи та мононуклеарної інфільтрації.

Зокрема, інгаляційне застосування Ліпофлавону захищає термінальні бронхіоли та альвеоли структур респіраторного

відділку, запобігаючи розвитку вентиляційно-перфузійних порушень як механізму розвитку ГРДС. Зменшення запальної інфільтрації легень мононуклеарними клітинами та нівелювання дистрофії бронхіального епітелію після ушкодження кислотним чинником за інгаляційного введення ліпосомальної системи транспорту КВ не виключає можливості безпосереднього впливу сурфактантоподібного фосфоліпідного компонента ліпосом на слизову оболонку бронхів.

Активність Корвітину щодо відновлення морфологічної структури уражених органів близька за проявами до дії Ліпофлаону, хоча дещо поступається за рівнем впливу (рис. 7): не зникає осередкова лімфоцитарна інфільтрація по периферії бронхів та помірно заповнених кров'ю судин, яка супроводжується вакуолізацією цитоплазми. Характерно, що за інгаляційного введення Корвітину зберігалось притаманне HCl-моделі аспіраційного ураження стоншення стінок бронхів, а також гіперплазія та гіпертрофія мукоцитів, внаслідок чого в просвітах бронхів спостерігали скупчення муцину разом із дистрофічно зміненими клітинами бронхіолярного епітелію (рис. 7). Така морфологічна картина ураження бронхів може бути пов'язана з відомими наслідками інгаляційного впливу повідону [14], що становить матрицю KB у системі транспорту.

Загалом лікувально-профілактичний ефект KB у досліджених системах транспорту щодо факторів морфологічної картини уражених при ГРДС таргетних органів принципово збігається, але є найочевиднішим за сумісного інгаляційного та ін'єкційного введення Ліпофлаону, що забезпечує виживаність, відновлення клінічного стану та нормалізацію динаміки маси тіла тварин.

Обговорення

Отримані результати дослідження дають змогу поглибити розуміння ролі антиоксидантних флавоноїдних сполук у корекції гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), зокрема на моделі кислотної аспірації [12]. Виявлена позитивна динаміка виживаності, клінічного стану та морфологічної структури легень у тварин, які отримували Ліпофлаон або Корвітин, свідчить про потенціал застосування цих препаратів як засобів для терапії ГРДС.

Проблема лікування ГРДС полягає у багатофакторності його патогенезу – поєднанні запального каскаду, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та порушення бар'єрної функції альвеолярно-капілярної мембрани [1,2]. Традиційна фармакотерапія, спрямована лише на усунення запалення або покращення оксигенації, часто не забезпечує відновлення легеневої тканини та запобігання вторинним ураженням [5]. А результати нашої роботи демонструють, що цілеспрямоване використання флавоноїдних комплексів, зокрема у ліпосомальній (Ліпофлаон) та повідонній (Корвітин) лікарських формах, здатне впливати на декілька ключових ланок патогенезу одночасно [6].

Виживаність тварин після моделювання ГРДС є інтегральним показником ефективності терапії. За умов застосування Ліпофлаону практично повна відсутність летальності свідчить про суттєве зниження системного токсичного навантаження і, ймовірно, про стабілізацію функціональної цілісності легневих структур. Порівняно з цим, Корвітин, хоча й виявляє значний захисний ефект, поступається Ліпофлаону, що може бути пов'язано з меншою біодоступністю активної речовини при інгаляційному введенні та специфікою повідонної матриці, яка уповільнює вивільнення кверцетину.

Морфологічні дані підтверджують, що головним ефектом Ліпофлаону є зменшення судинної проникності, набряку й

клітинної інфільтрації легеневої паренхіми. Такий вплив узгоджується з відомими властивостями ліпосомальних систем – покращенням депонування активної речовини у тканинах і стабілізацією мембран. Це дає змогу припустити, що ефект Ліпофлаону зумовлений не лише антиоксидантною дією кверцетину, але й мембраностабілізуючим та сурфактантоподібним ефектом фосфоліпідної оболонки [8]. Останнє особливо важливе для підтримання поверхневої активності альвеол, запобігання їх колапсу й нормалізації газообміну – ключових проблем при ГРДС [13].

Відновлення маси тіла у тварин, що отримували лікування, відображає нормалізацію метаболічного стану і покращення загальної життєздатності, що корелює з морфологічними спостереженнями. Ці зміни свідчать про відновлення апетиту, активності та енергетичного обміну після зниження рівня системного запалення.

Порівняльний аналіз ефективності схем введення показав, що комбіноване застосування Ліпофлаону (ін'єкційне та інгаляційне) забезпечує найвищий лікувальний ефект. Це може бути результатом синергізму між швидкою системною дією при внутрішньовенному введенні та локальним впливом препарату на слизову дихальних шляхів при інгаляційному надходженні. Такий підхід відкриває перспективи для розробки комбінованих схем терапії, орієнтованих на багаторівневий захист легеневої тканини.

Отже, отримані результати не лише підтверджують ефективність Ліпофлаону та Корвітину в лікуванні ГРДС, але й окреслюють нові підходи до терапії цієї патології. Запропонована модель свідчить, що поєднання антиоксидантної активності флавоноїдів з мембранопротекторними властивостями ліпосомального носія може бути ключовим напрямом у створенні засобів, здатних не просто знижувати запалення, а й відновлювати функціональну цілісність легеневої тканини.

Подані результати мають не лише експериментальне, а й прикладне значення: вони формують основу для створення комбінованих інгаляційно-системних протоколів терапії ГРДС, орієнтованих на відновлення структурної та функціональної цілісності легеневої тканини, що залишається одним із найактуальніших задач сучасної патофізіології дихання.

Висновки

Згідно з метою роботи, в аспіраційній HCl-моделі ГРДС встановлено феномен фармакологічної активності кверцетину в системах його транспорту за різних парентеральних способів введення, що виявляється зростанням виживаності (до 80–100 %), нормалізацією клінічного стану та динаміки маси тіла тварин, відновленням морфологічної картини уражених таргетних органів.

Перспективи подальших наукових досліджень пов'язані з можливістю розширення клінічних показів застосування відомих препаратів кверцетину (Ліпофлаон®, Корвітин®) у лікуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому та інших форм гострих уражень легень. Подальші експериментальні та клінічні роботи мають бути спрямовані на вивчення ефективності кверцетину при різних етіологічних варіантах ГРДС та уточнення режимів дозування. Отримані результати

створюють підґрунтя для клінічної трансляції та формування доказової бази з метою внесення змін до інструкцій із медичного застосування препаратів кверцетину.

Фінансування

Експерименти було проведено в рамках НДР ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» «Фармако-математичний прогноз та експериментальне обґрунтування протизапальної дії drug delivery systems кверцетину», державний реєстраційний № 0123U101201 (2023–2025 pp).

Подяки

Автори висловлюють подяку д-р мед. наук С. П. Луговському, канд. мед. наук В. Н. Непомнящему.

Відомості про авторів:

Степанова Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

ORCID ID: 0000-0003-4555-7390

Суворова З. С., молодший науковий співробітник, Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6307-0741

Ядловський О. Є., д-р біол. наук, директор Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-9650-8375

Григор'єва Г. С. д-р хім. наук, заступник директора з наукової роботи, Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0009-5079-4295

Конахович Н. Ф., канд. хім. наук, старший науковий співробітник, Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0007-3682-6719

Information about the authors:

Stepanova N. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

Suvorova Z. S., Junior Researcher, State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv
Yadlovskiy O. Ye., PhD, DSc, Director of the State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

Grygorieva G. S., PhD, DSc, Deputy Director, State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

Konakhovich N. F., PhD, Senior Researcher, State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Зінаїда Суворова (Zinaida Suvorova)
suvorovazina@gmail.com

References

- Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398(10300):622-37. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6)
- Ma W, Tang S, Yao P, Zhou T, Niu Q, Liu P, et al. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):75. doi: [10.1038/s41392-025-02127-9](https://doi.org/10.1038/s41392-025-02127-9)
- Lee CT, Gandhi SA, Elmraged S, Barnes H, Lorenzetti D, Salisbury ML, et al. Inhalational exposures associated with risk of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2025;80(12):918-26. doi: [10.1136/thorax-2024-222306](https://doi.org/10.1136/thorax-2024-222306)
- Empson S, Rogers AJ, Wilson JG. COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: One Pathogen, Multiple Phenotypes. *Crit Care Clin*. 2022;38(3):505-19. doi: [10.1016/j.ccc.2022.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2022.02.001)
- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404-12. doi: [10.1016/j.jmii.2020.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012)
- Md Idris MH, Mohd Amin SN, Mohd Amin SN, Nyokat N, Khong HY, Selvaraj M, et al. Flavonoids as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX): molecular docking and in vitro studies. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11:117. doi: [10.1186/s43088-022-00296-y](https://doi.org/10.1186/s43088-022-00296-y)
- Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssalem MQ. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 2022;27(9):2901. doi: [10.3390/molecules27092901](https://doi.org/10.3390/molecules27092901)
- Chen S, Wang X, Cheng Y, Gao H, Chen X. A Review of Classification, Biosynthesis, Biological Activities and Potential Applications of Flavonoids. *Molecules*. 2023;28(13):4982. doi: [10.3390/molecules28134982](https://doi.org/10.3390/molecules28134982)
- Frénč OD, Stefan L, Morgovan CM, Duteanu N, Dejeu IL, Marian E, et al. A Systematic Review: Quercetin-Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12091. doi: [10.3390/ijms252212091](https://doi.org/10.3390/ijms252212091)
- Arber Raviv S, Alyan M, Egorov E, Zano A, Harush MY, Pieters C, et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS. *J Control Release*. 2022;346:421-33. doi: [10.1016/j.jconrel.2022.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.028)
- Yu Y, Qiu L. Nanotherapy therapy for acute respiratory distress syndrome: a review. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1492007. doi: [10.3389/fmed.2024.1492007](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1492007)
- Jiang P, Jin Y, Sun M, Jiang X, Yang J, Lv X, et al. Extracellular histones aggravate inflammation in ARDS by promoting alveolar macrophage pyroptosis. *Mol Immunol*. 2021;135:53-61. doi: [10.1016/j.molimm.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.04.002)
- Al-Husinat L, Azzam S, Al Sharie S, Araydah M, Battaglini D, Abushehab S, et al. A narrative review on the future of ARDS: evolving definitions, pathophysiology, and tailored management. *Crit Care*. 2025;29(1):88. doi: [10.1186/s13054-025-05291-0](https://doi.org/10.1186/s13054-025-05291-0)
- Zhang K, Ren X, Chen J, Wang C, He S, Chen X, et al. Particle Design and Inhalation Delivery of Iodine for Upper Respiratory Tract Infection Therapy. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(6):189. doi: [10.1208/s12249-022-02277-x](https://doi.org/10.1208/s12249-022-02277-x)