

З. С. Суворова

Визначення ефективності ліпосомальних форм кверцетину в LPS-моделі гострого респіраторного дистрес-синдрому

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України»,
м. Київ

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром, миші, виживаність, кверцетин, ліпосоми

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є одним із найтяжчих ускладнень у клінічній практиці, що виникає як результат неконтрольованої запальної відповіді організму на інфекційні або неінфекційні ураження легенів. Він може розвиватися з летальністю понад 45 % унаслідок бактеріальних і вірусних пневмоній, сепсису, травми, панкреатиту, масивної аспірації, а також за тяжкого перебігу інфекції SARS-CoV-2 (COVID-19) [1, 2].

Патолофізіологічно ГРДС характеризується цитокінетичним штормом – надмірною продукцією прозапальних цитокінів, залученням великої кількості нейтрофілів, формуванням мікротромбів, інтерстиціальним та альвеолярним набряком і пошкодженням альвеолярного епітелію. Дифузне альвеолярне ушкодження є типовим морфологічним маркером цієї патології. Терапія ГРДС потребує пошуку засобів, які здатні не лише пригнічувати надмірну запальну відповідь, а й стабілізувати функціональний стан легеневої тканини.

Кверцетин – біофлавоноїд із відомими протизапальними, антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, що встановлені в експериментальних дослідженнях [6, 7], проте

вкрай низька біодоступність унеможливає його раціональне фармакотерапевтичне застосування. Суттєве покращання біодоступності та таргетності дії кверцетину з перспективою клінічної трансляції досягається внаслідок створення систем його транспорту, зокрема відомих ліпосомальних систем [8, 9]. Для ліпосомальних форм кверцетину в експерименті встановлено системну протизапальну дію [10]. Відома ліпосомальна композиція кверцетину з цинком [11], есенціальним біометалом, що бере участь у регуляції імунної відповіді та стабілізації клітинних мембран, а також має противірусну та антиоксидантну активність [12, 13].

У цьому дослідженні вперше представлено оцінку ефективності ліпосомальної форми кверцетину та ліпосомальної композиції кверцетину з цинком у моделі ГРДС, індукованого ліпополісахаридом (LPS), що імітує системну запальну реакцію, яка притаманна септичному стану [11].

Мета дослідження – оцінити терапевтичний потенціал ліпосомальної форми кверцетину та його ліпосомальної композиції з цинком при LPS ГРДС (так званий «фатальний» ГРДС) у тварин за аналізом виживаності, клінічної картини та морфологічного стану легеневої тканини лабораторних тварин.

Матеріали та методи. Дослідження на тваринах проведено відповідно до загально прийнятих норм біоетики, протокол дослідження затверджено

комісією ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» [14, 15]. Експерименти виконано на білих нелінійних мишах (середня маса – 25 г), які надані розплідником експериментальнобіологічної клініки ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Тварин утримували в стандартних умовах віварію (температура – 22–24 °С, вологість – 30–70 %) з вільним доступом до корму та води.

У дослідженні використано сертифіковані ліпосомальні системи кверцетину (препарат Ліпофлакон (серія 11301321, АТ «Фармстандарт-Біолік», Україна) і його композиції з цинком [11]. Препарати у формі ліофілізованого порошку для ін'єкцій зберігали за температури від –20 °С до –10 °С. Для приготування тест-зразка ліпосомального кверцетину до флакону Ліпофлакону вносили 20 мл розчину 0,9 % натрію хлориду та перемішували до утворення стійкої емульсії. Тест-зразок вводили внутрішньовенно в дозі 0,075 мг/мишу (за вмістом кверцетину). Робочі розчини ліпосомальної композиції кверцетину з цинком готували за аналогічною схемою, у тест-зразку введені дози становили 0,075 мг/мишу (за вмістом кверцетину) та 0,016 мг/мишу (за вмістом цинку). Усі зразки для введення готували безпосередньо перед використанням.

Внутрішньовенне введення тест-зразків здійснювали в хвостову вену одноразово за 30 хв до моделювання запалення, подальші ін'єкції – з інтервалом 24 год протягом 6 діб поспіль.

Модель LPS ГРДС в мишей відтворювали шляхом внутрішньотрахеального введення суміші ліпополісахариду з *Escherichia coli* (150 мкг/мишу), мурамідпептиду (50 мкг/мишу) та повного ад'юванту Фрейнда (10 мкл/мишу), що імітує тяжку запальну відповідь у легеневій тканині [16–18]. Маніпуляції про-

водили під загальним наркозом (1 % розчин пропофолу, доза – 0,1 мл/мишу, внутрішньовенно) згідно з адаптованими протоколами експериментальної анестезії для дрібних лабораторних тварин [19].

Тварин було рандомізовано на чотири групи (по 7 мишей): 1) інтактна група – контрольні тварини, 2) тварини з індукованою LPS-моделлю без лікування, 3) тварини з LPS-моделлю, які отримували ліпосомальну форму кверцетину (Ліпофлакон) шляхом внутрішньовенного введення, 4) тварини з LPS-моделлю, яким вводили ліпосомальну композицію кверцетину з цинком шляхом внутрішньовенного введення.

Вживаність тварин контролювали протягом 6 діб після відтворення LPS-індукованої моделі ГРДС. Двічі на добу здійснювали клінічне спостереження, фіксуючи поведінкові реакції (рухову активність, координацію, положення тіла й хвоста), неврологічні ознаки (судоми, м'язовий тонус), чутливість до тактильних, світлових і звукових подразників, стан волоссяного покриву та шкіри, а також дихальну активність (частоту та глибину дихання) [20, 21]. Огляд тварин проводили на відкритій площині, дотримуючись методичних рекомендацій щодо гуманного утримання й маніпуляцій з лабораторними гризунами [22].

Для морфологічного аналізу через 24 год після останнього введення препаратів тварин евтаназували під легким ефірним наркозом після нічного голодування. Забрані зразки легеневої тканини фіксували в 10 % нейтральному формаліні, дегідратували в серії спиртів зростаючої концентрації та заливали в парафінові блоки. Серійні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином й аналізували за допомогою світлової мікроскопії з фотофіксацією [23].

Отримані кількісні результати подано у вигляді середнього значення $\pm$ середня похибка середнього ($M \pm m$). Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням t-критерію Стюдента, різницю між середніми значеннями вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [24].

Результати та їх обговорення. Динаміку виживаності експериментальних тварин відстежено протягом 6 діб після індукції ГРДС. У групі тварин з індукованою LPS-моделлю (патологія) відзначалася висока летальність: уже в 1 добу гинуло до 29 % мишей, а до 6 дня загальна смертність сягала 71 % (табл. 1).

Уведення досліджуваних препаратів суттєво покращувало виживаність тварин (табл. 1). Зокрема, застосування ліпосомальної форми кверцетину (Ліпофлавон) забезпечувало збереження життя 86 % тварин у 1 добу, починаючи з 2 до 5 доби виживання тварин становило 71 %, а на завершення 6 дня – 57,1 %. Більш

виразна динаміка позитивного впливу спостерігалась при використанні композиції кверцетину з цинком: 86 % виживаність впродовж 3 діб спостереження, 71 % – з 4 по 5 добу, а до 6 дня – 57,1 % життєздатних тварин.

Клінічна картина в тварин із відтвореною LPS-моделлю фатального ГРДС характеризувалася вираженими патологічними змінами, а саме: гіподинамією, загальмованістю, птозом, дихальною недостатністю, судомами, втратою координації рухів і зниженою відповіддю на зовнішні подразники. Встановлювали також суттєве зменшення споживання їжі та води, втрату маси тіла, що свідчило про тяжкий перебіг патологічного процесу (табл. 2).

Застосування Ліпофлакону та композиції кверцетину з цинком сприяло поліпшенню загального стану тварин. У тварин, що вижили, спостерігали відновлення рухової активності, м'язового тону та респіраторної функції, зникнення судомних реакцій

Таблиця 1

Динаміка виживаності мишей у LPS-моделі гострого респіраторного дистрес-синдрому за внутрішньовенного введення ліпосомальних форм кверцетину (n = 7)

Група тварин	Кількість тварин (виживших/вихідних) на день спостереження						Вживаність тварин на 6 добу, %
	1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	
Інтактні	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	100
Патологія (LPS)	5/7	3/7	3/7	2/7	2/7	2/7	28,6
Патологія (LPS): Ліпофлавон	6/7	5/7	5/7	5/7	5/7	4/7	57,1
Патологія (LPS): Композиція кверцетину з цинком	6/7	6/7	6/7	5/7	5/7	4/7	57,1

Динаміка маси тіла мишей з LPS-моделлю гострого респіраторного дистрес-синдрому за внутрішньовенного введення ліпосомальних форм кверцетину ($M \pm m, n = 7$)

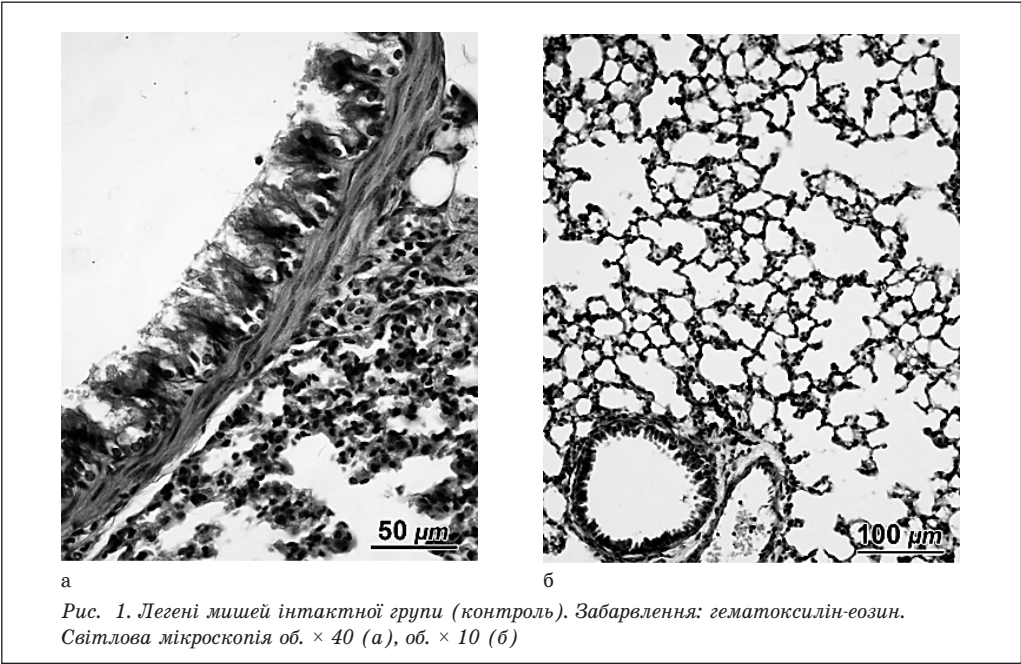
Група тварин	Маса тіла на день спостереження, г		
	вихідне значення	3 доба	6 доба
Інтактні	22,3 ± 2,1	24,0 ± 2,2	24,9 ± 1,6
Патологія (LPS)	20,6 ± 1,7	18,4 ± 2,4	17,8 ± 2,3
Патологія (LPS): Ліпофлавон	19,7 ± 1,1	18,8 ± 1,2	19,0 ± 1,8
Патологія (LPS): Ліпофлавон + Цинк	21,5 ± 1,3	20,3 ± 1,0	21,0 ± 2,0

і покращання зовнішнього вигляду. Показники маси тіла демонстрували позитивну тенденцію. Найкращу динаміку одужання спостерігали в групі тварин, що отримували терапію Ліпофлавоном із цинком.

Для оцінки структурних змін тканин, обумовлених LPS-моделлю ГРДС, проведено гістологічне дослідження

легенів і серця мишей.

Легенева тканина інтактних тварин мала типову будову без ознак ушкодження. Поздовжні складки слизової оболонки бронха великого калібру вистелені багаторядним війчастим циліндричним епітелієм (рис. 1, а), та типова картина паренхіми легень і вени без патологічних змін (рис. 1, б).



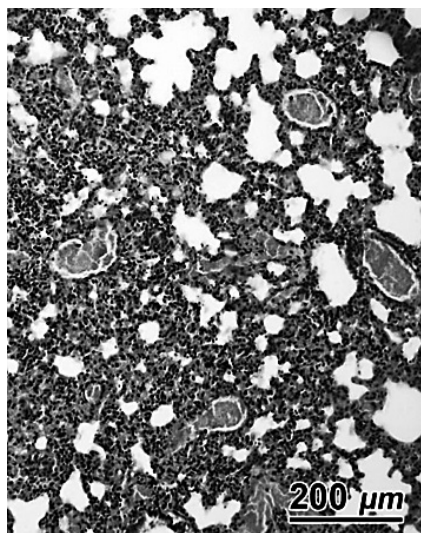
У тварин групи патологія (LPS), що вижили до 6 доби, виявлені глибокі ушкодження структури органів дихання внаслідок «фатальної» LPS моделі ГРДС, зокрема виражена судинна реакція з розвитком інтерстиціальної геморагічної пневмонії на тлі значного венозного повнокров'я легенів і вентиляційно-перфузійних порушень, а також пошкодження судинної стінки (рис. 2, а). У міокарді – помірна інфільтрація периваскулярної сполучної тканини лімфоцитами та макрофагоцитами, також спостерігаються ознаки дистрофії кардіоміоцитів (рис. 2, б). Такі гістологічні особливості міокарда відповідають запальним змінам, що мають системний характер.

Після курсу лікування Ліпофлавоном морфологічна картина була значно кращою. У легенях спостерігається осередкова лімфоцитарна інфільтрація по периферії бронхів і помірно заповнених кров'ю судин, яка супроводжується вакуолізацією цитоплазми в альвеолах макрофагоцитів (рис. 3, а), зберігаються дистрофічні зміни кардіоміоцитів

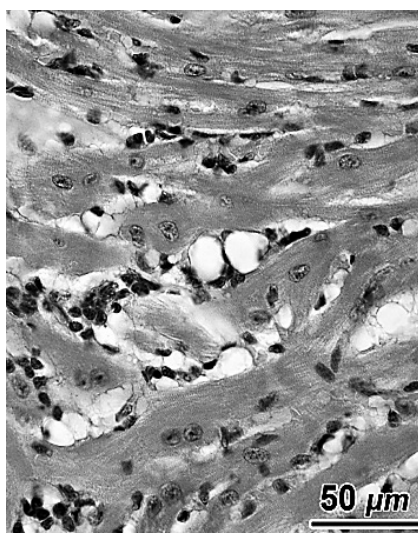
лівого шлуночка серця (рис. 3, б).

У групі, якій проводили терапію ліпосомальною композицією кверцетину з цинком, позитивна морфологічна динаміка була більш вираженою: помірний набряк та інфільтрація міжальвеолярних перегородок лімфоцитами й макрофагами; спостерігалось зменшення ознак запального процесу в інтерстиції та паренхімі легень, без формування абсцесів або ознак абсцедуючої пневмонії (рис. 4, а). Введення композиції сприяло збереженню структурної цілісності термінальних бронхіол та альвеол респіраторного відділу, запобігаючи розвитку вентиляційно-перфузійної дисфункції – одного з ключових патогенетичних механізмів формування ГРДС.

Гістологічне дослідження міокарда тварин, що вижили на 6 добу, також підтвердило захисну дію композиції: виявлено лише помірне повнокров'я та слабо виражену клітинну інфільтрацію периваскулярної сполучної тканини макрофагоцитами без суттєвих дистрофічних змін у кардіоміоцитах (рис. 4, б).



а

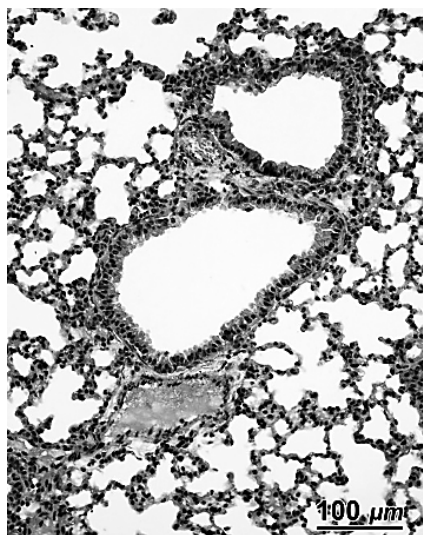


б

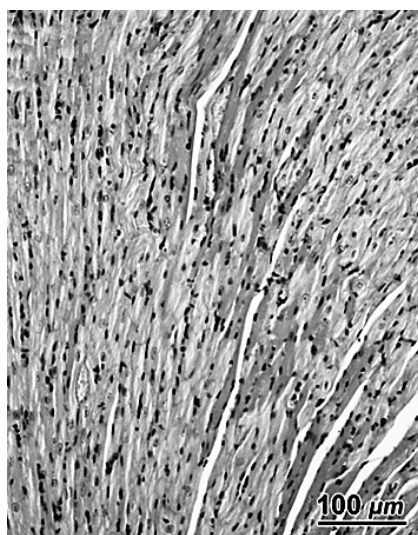
Рис. 2. Легені (а) та серце (б) мишей з індукованим гострим респіраторним дистрес-синдромом. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Світлова мікроскопія об. $\times 10$ (а), об. $\times 40$ (б)

Таким чином, при застосуванні ліпосомальних форм кверцетину морфологічні ознаки ураження органів були мінімальними, що свідчить про ефективність цього підходу в запобіганні

структурним ушкодженням, які є типовими для фатального перебігу ГРДС. Отримані результати узгоджуються з даними щодо підвищення виживаності та поліпшення загального стану тварин.

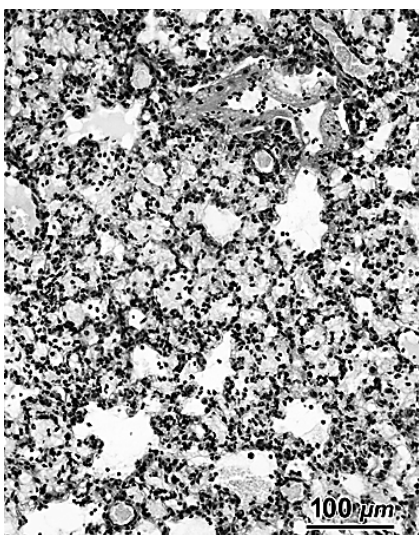


а

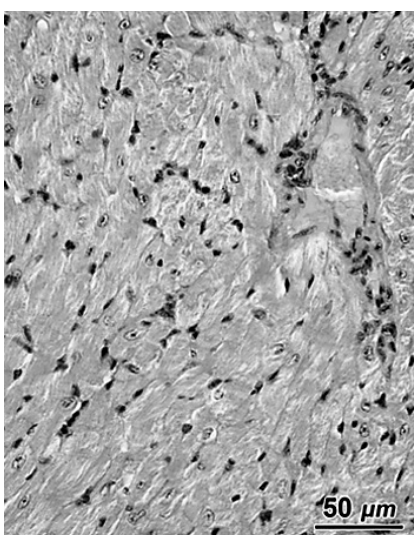


б

Рис. 3. Легені (а) та серце (б) мишей після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому та лікування Ліпофлавоном. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Світлова мікроскопія об. $\times 10$



а



б

Рис. 4. Легені (а) та серце (б) мишей після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому та лікування ліпосомальною композицією кверцетину з цинком. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Світлова мікроскопія об. $\times 10$ (а), об. $\times 40$ (б)

Висновки

1. У моделі «фатального» ГРДС, індукованого комбінацією LPS/MDP/ад'юванту Фрейнда, зареєстровано високу летальність мишей (до 71 %), виражене порушення клінічного стану та деструктивно-запальні морфологічні зміни в легенях і серці.
2. Внутрішньовенне введення ліпосомальних форм кверцетину сприяло достовірному покращанню виживаності, відновленню клінічного стану тварин і зниженню ступеня морфологічного ураження органів. Встановлено позитивний ефект на динаміку виживаності тварин, запальні та дистрофічні зміни в легеневій тканині, збереження гістологічної будови міокарда та зменшення проявів легеневої гіпертензії.
3. Отримані результати свідчать про перспективність застосування ліпосомальних композицій кверцетину як засобу терапії ГРДС, зокрема в контексті інтенсивної терапії запальних уражень легенів.

1. Thompson B. T., Chambers R. C., Liu K. D. Acute respiratory distress syndrome. *New Engl. J. Med.* 2017. V. 377 (6). P. 562–572. <https://doi.org/10.1056/NEJMrat1608077>.
2. COVID-19–associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? E. Fan, J. R. Beitler, L. Brochard et al. *Lancet Respir. Med.* 2020. V. 8 (8). P. 816–821. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30304-0).
3. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. G. Bellani, J. G. Laffey, T. Pham et al. *JAMA.* 2016. V. 315 (8). P. 788–800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>.
4. Butt Y., Kurdowska A., Allen T. C. Acute lung injury: a clinical and molecular review. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2016. V. 140 (4). P. 345–350. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0511-RA>.
5. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. C. Wu, X. Chen, Y. Cai et al. *JAMA Intern. Med.* 2020. V. 180 (7). P. 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
6. Boots A. W., Haenen G. R., Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 585 (2–3). P. 325–337. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.008>.
7. Quercetin, inflammation and immunity. Y. Li, J. Yao, C. Han et al. *Nutrients.* 2016. V. 8 (3). P. 167. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>.
8. Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин. Патент України № 76393. Стефанов О. В., Григор'єва Г. С., Соловійов А. І., Пасечнікова Н. В., Хромов А. С., Коначович Н. Ф., Краснополський Ю. М. Заявл. 27.04.2006. Вид. 17.07.2006. Бюл. № 7. 10 с.
9. Спосіб отримання фармакологічно активного ліпосомального засобу, що містить кверцетин. Патент України № 111762. Григор'єва Г. С., Краснополський Ю. М., Коначович Н. Ф., Пасечнікова Н. В. Заявл. 12.01.2016. Вид. 18.06.2016. Бюл. № 11.
10. Суворова З. С. Протизапальна активність ліпосомальної форми кверцетину. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2024. Т. 18, № 3. С. 185–190. <https://doi.org/10.33250/18.03.185>.
11. A pharmacologically active liposomal composition for treating an acute respiratory distress syndrome. G. Grygirieva, N. Konakhovich, Y. Krasnopolski et al. Patent Application US App. № 18/399141. Publ. 25.06.2024. URL: <https://patents.google.com/patent/US12168018B1>.
12. The role of zinc in antiviral immunity. S. A. Read, S. Obeid, C. Ahlenstiel, G. Ahlenstiel. *Adv. Nutr.* 2019. V. 10 (4). P. 696–710. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>.
13. Wessels I., Rolles B., Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 1712. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01712>.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 1986. ETS No. 123. <https://rm.coe.int/168007a67b>.
15. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Відомості Верховної Ради України (ВВР). 2006. № 27. Ст. 230. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>.
16. Matute-Bello G., W. Frevert C., Martin T. R. Animal models of acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. V. 295 (3). P. L379–L399. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00010.2008>.
17. Buras J. A., Holzmann B., Sitkovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005. V. 4 (10). P. 854–865. <https://doi.org/10.1038/nrd1854>.
18. Yan J., Li S., Li S. The role of the LPS/TLR4 signaling pathway in acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *Inflamm. Res.* 2014. V. 63 (10). P. 895–905. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0750-2>.

-
19. Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia. 4th ed. London : Academic Press, 2015. 350 p.
 20. Jirkof K. Evaluation of clinical and behavioral signs in laboratory animals. *Lab. Anim.* 2017. V. 46 (4). P. 161–167. <https://doi.org/10.1038/labanim.1217>.
 21. Flecknell N. A. Assessment of pain, distress and suffering in experimental animals. *Lab. Anim.* 2009. V. 43 (Suppl 1). P. S27–S31. <https://doi.org/10.1258/la.2008.007048>.
 22. Hawkins P., Prescott L. Laboratory animal welfare. Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare. Wiley-Blackwell, 2010. P. 101–112.
 23. Theory and practice of histological techniques. J. D. Bancroft, M. Gamble (Eds.). 7th ed. Churchill Livingstone, 2008. 744 p.
 24. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев : Морион, 2002. 640 с.

Автор висловлює щирю подяку науковим керівникам доктору біологічних наук О. Є. Ядловському та доктору хімічних наук Г. С. Григор'євій за їхній професійний досвід і підтримку, які стали важливим внеском у проведення дослідження, доктору медичних наук С. П. Луговському та кандидату медичних наук В. Н. Непомнящему за цінну консультаційну допомогу при аналізі морфологічних показників.

З. С. Суворова

Визначення ефективності ліпосомальних форм кверцетину в LPS-моделі гострого респіраторного дистрес-синдрому

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є тяжким і часто летальним ускладненням, що виникає при критичних станах різного генезу – зокрема при бактеріальних і вірусних інфекціях (включаючи COVID-19), сепсисі, тяжких травмах та аспірації. Патогенез ГРДС супроводжується дифузним альвеолярним ураженням, надмірною продукцією прозапальних цитокінів, ендотеліальною дисфункцією, мікротромбозом і порушенням альвеолярно-капілярного бар'єра, що призводить до небезпечної дихальної недостатності. Попри інтенсивну терапію, досі актуальним залишається пошук ефективних фармакологічних засобів із протизапальною й органопротекторною дією. Кверцетин, природний флавоноїд з доведеними антиоксидантними, протизапальними та ендотеліопротекторними властивостями, розглядається як перспективний кандидат. Його ліпосомальна форма підвищує біодоступність і сприяє цільовому транспортуванню. Поеднання кверцетину з цинком (II), мікроелементом із відомими імунomodуючими й противірусними властивостями, потенційно підсилює терапевтичну ефективність.

Мета дослідження – оцінити терапевтичний потенціал ліпосомальної форми кверцетину та його ліпосомальної композиції з цинком при LPS ГРДС (так званий «фатальний» ГРДС) тварин за аналізом виживаності, клінічної картини та морфологічного стану легеневої тканини лабораторних тварин.

Для моделювання ГРДС у мишей застосовано LPS-модель з додаванням мураміддипептиду й ад'юванту Фрейнда. Досліджено клінічний стан, показники виживаності, проведено морфологічне дослідження легень і міокарда. Тест-зразки вводили внутрішньовенно. Статистичну обробку кількісних результатів здійснювали за t-критерієм Стьюдента.

У моделі «фатального» ГРДС, який спричинений поєднанням введенням LPS, MDP та ад'юванту Фрейнда, зареєстровано високу летальність (до 71 %), суттєве порушення загального клінічного стану та деструктивно-запальні морфологічні зміни в легенях і серці.

Внутрішньовенне введення ліпосомальних форм кверцетину зумовлювало достовірне підвищення рівня виживаності, сприяло відновленню клінічного стану тварин та зменшенню ступеня морфологічних уражень органів. Виявлено позитивний вплив на динаміку виживання, зменшення запальних і дистрофічних змін у легеневій тканині, збереження гістологічної будови міокарда та зменшення проявів легеневої гіпертензії.

Отримані результати свідчать про перспективність застосування ліпосомальних композицій кверцетину як засобу терапії ГРДС, зокрема в контексті інтенсивної терапії запальних уражень легень.

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром, миші, виживаність, COVID-19, кверцетин, ліпосоми

Z. S. Suvorova

Evaluation of the efficacy of liposomal forms of quercetin in LPS-induced model of acute respiratory distress syndrome

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a severe and often fatal complication of various critical conditions, including bacterial and viral infections (such as COVID-19), sepsis, trauma, and aspiration. It is characterized by diffuse alveolar damage, cytokine overproduction, endothelial dysfunction, microthrombosis, and alveolar-capillary barrier disruption, leading to life-threatening respiratory failure. Despite intensive care and supportive therapy, there is a persistent need for effective pharmacological agents that can reduce inflammation and protect lung tissues. Quercetin, a plant-derived flavonoid with proven

antioxidant, anti-inflammatory, and endothelial-protective properties, is considered a promising candidate. Its liposomal form enhances bioavailability and targeted delivery. The combination of quercetin with zinc(II), a trace element with immunomodulatory and antiviral activity, may further potentiate its therapeutic effects.

The aim of the study is to evaluate the therapeutic potential of the liposomal form of quercetin and its liposomal composition with zinc in an LPS-induced model of acute respiratory distress syndrome (so-called "fatal" ARDS) in animals by analyzing survival, clinical presentation, and morphological condition of lung tissue in laboratory animals.

An LPS-based ARDS model in mice was used, supplemented with muramyl dipeptide and Freund's adjuvant. Survival, clinical condition, and histopathological changes in the lungs and myocardium were evaluated. Test samples were administered intravenously. Statistical analysis of the quantitative results was performed using Student's t-test.

In the model of "fatal" acute respiratory distress syndrome (ARDS) induced by the combined administration of LPS, MDP, and Freund's adjuvant, a high mortality rate (up to 71%) was recorded, along with a marked deterioration in overall clinical condition and pronounced destructive-inflammatory morphological changes in the lungs and heart.

Intravenous administration of liposomal forms of quercetin led to a statistically significant increase in survival rates, improvement in the animals' clinical condition, and a reduction in the severity of organ morphological damage. A positive effect was observed on survival dynamics, attenuation of inflammatory and dystrophic changes in lung tissue, preservation of myocardial histological architecture, and reduction of pulmonary hypertension manifestations.

The results obtained indicate the therapeutic potential of liposomal quercetin formulations as a treatment option for ARDS, particularly in the context of intensive care of inflammatory lung injury.

Key words: acute respiratory distress syndrome, quercetin, mice, survival, COVID-19, liposomes

Надійшла: 03 червня 2025 р.

Прийнята до друку: 16 липня 2025 р.

Контактна особа: Суворова Зінаїда Сергіївна, молодший науковий співробітник, відділ медичної хімії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03157. Тел.: +38 0 44 456 98 65. Електронна пошта: suvorovazina@gmail.com