

УДК: 615.2:616.002: 616-092

[https://doi.org/10.18524/2077-1746.2024.2\(55\).320489](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2024.2(55).320489)

Ю. О. Молодан<sup>1</sup>, аспірант; <https://orcid.org/0000-0002-2594-8274>

В. Б. Ларіонов<sup>2</sup>, д.б.н., завідувач лабораторії;

<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>

<sup>1</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти, вул. Всеволода Змієнка, 2, м. Одеса, 65082, Україна

<sup>2</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, лабораторія молекулярної фармакології та медицини, вул. Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65080, Україна, e-mail: [yuliabonbonka@gmail.com](mailto:yuliabonbonka@gmail.com)

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КВЕРЦЕТИНУ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ НА МОДЕЛІ КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЩУРІВ

Нестероїдні протизапальні засоби загалом вважаються основним засобом лікування запальних реакцій, проте їх тривале застосування може викликати побічні ефекти. З урахуванням ролі активних форм кисню у запаленні, застосування біофлавоноїдів, що виявляють антиоксидантні властивості, може бути ефективним у деяких формах запалення. Тому у роботі досліджували порівняльну протизапальну дію кверцетину та диклофенаку натрію на моделі запалення, яке викликали у щурів шляхом введення у лапу 0,1 мл 1% карагінану. Протизапальну ефективність препаратів визначали за розмірами набряку протягом доби, маркерами запалення у сироватці крові та ділянці пошкодженої кінцівки тварин: активністю еластази, кислій фосфатази та вмісту малонового діальдегіду. Встановлено, що диклофенак виявляє більшу протиексудативну і протизапальну дію, а кверцетин – значнішу антиоксидантну активність в умовах карагінанового запалення. Результати дослідження підтверджують можливість користі застосування біофлавоноїдів, зокрема кверцетину, в лікуванні запальних станів.

**Ключові слова:** щури, запалення, карагінан, диклофенак натрію, кверцетин, протизапальна дія.

Запалення є найпоширенішим аспектом тканинної патології і бере участь у патогенезі багатьох захворювань, включаючи рак, діабет, серцево-судинні, нейродегенеративні та інші небезпечні для життя і виснажливі хвороби [3, 8]. Запальні стани є захисним механізмом вищих організмів, необхідним для локалізації й усунення уражень і видалення пошкоджених тканинних компонентів, сприяння одужання організму. Запальні процеси фактично не можна прирівнювати лише до інфекційних процесів. Як правило, причиною інфекції є бактеріальне, вірусне або грибокве зараження, а запальні процеси включають реакцію організму, направлену на самовідновлення або самозцілення. Запалення може бути пов'язане з широким діапазоном патологій, таких як

алергічна реакція, онкологічні процеси, хвороба Альцгеймера та безліч інших патологічних станів.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) займають провідне місце серед широкого спектру лікарських засобів, що частіше призначаються для лікування запальних ефектів. НПЗЗ представляють собою групу різних за хімічною структурою лікарських засобів, що мають протизапальну, анальгетичну, жарознижувальну та антиагрегатну дію. Їхній механізм дії пов'язаний з пригніченням активності ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти – циклооксигенази (ЦОГ), що призводить до зниження синтезу основних медіаторів запалення – простагландинів. Серед найбільш вивчених та відомих НПЗЗ є диклофенак натрію, який є загально визнаним стандартом протизапальної терапії. З літературних джерел відомо, що застосування диклофенаку натрію в дозі 150 мг на добу, здатне блокувати вироблення простагландинів майже на 94 % [1, 7]. Майже як усі НПЗЗ, диклофенак натрію має ряд побічних ефектів, серед яких, на першому місці є біль в шлунку, виникнення виразок у шлунку або кишечника, блювота, діарея, алергічні реакції, свербіж тощо [1, 10].

З огляду на це, сьогодні є перспективною розробка засобів протизапальної дії на основі природних речовин – флаваноїдів. Активні форми кисню (АФО), такі як супероксид-іон ( $O_2^-$ ), перекис водню ( $H_2O_2$ ) та гідроксильний радикал (ОН), є природними побічними продуктами метаболізму. Однак, надмірне їх накопичення може викликати окиснювальний стрес, що активує антиоксидантні механізми захисту, зокрема супероксиддисмутазу та каталазу, які нейтралізують шкідливий вплив АФО. Припускають, що утворення АФО у місці запалення є одним з основних чинників пошкодження клітин і тканин, властивих багатьом запальним процесам.

Перекисне окиснення ліпідів здатне спричинити пошкодження через порушення цілісності мембран і ковалентне сполучення реактивних проміжних продуктів з важливішими біологічними молекулами, такими, як глутатіон. Крім того, вільні радикали, які утворюються в результаті такого зв'язування, можуть спричинити запальні процеси з вивільненням прозапальних цитокінів, здатних призвести до клітинної загибелі [13]. Крім того, утворення вільних радикалів, що виникають внаслідок цього процесу, може спричинити додаткове запалення через вивільнення протизапальних цитокінів. Це підвищує рівень окисного стресу в тканинах і може призводити до клінічних проявів хронічних запальних захворювань.

До найвідоміших протизапальних компонентів природного походження відноситься біофлаваноїд кверцетин. Кверцетин ( $C_{15}H_{10}O_7$ ) – це флавоноїдний антиоксидант, що походить від вторинних поліфенольних метаболітів. Він має значний терапевтичний потенціал у профілактиці й лікуванні різноманітних хронічних захворювань, таких як патології печінки, рак, серцево-судинні та нейродегенеративні хвороби [6, 12].

Відомі протизапальні властивості кверцетину поєднуються з потужною антиоксидантною активністю та відсутністю негативних побічних ефектів навіть

за тривалого його використання. Тому актуальним є порівняльне дослідження протизапальної активності кверцетину з відомим протизапальним лікарським засобом диклофенаком натрію на моделі карагінанового набряку стопи у щурів.

У ході проведення експерименту використовували карагінан-індуковану модель гострого запалення. Карагінан – полісахарид, що є класичним флогогеном, який викликає запальну реакцію завдяки активації ЦОГ, збільшуючи утворення більшості медіаторів запалення, зокрема простагландинів.

**Мета роботи:** порівняльна оцінка протизапального та протинабрякового ефектів кверцетину та диклофенаку натрію на моделі карагінанового запалення у щурів.

### Матеріали та методи досліджень

Порівняльне вивчення протизапальних властивостей досліджуваних препаратів проводили на лабораторних нелінійних статевозрілих самцях щурів (вік 7,0 місяців, вагою 180-220 г). Експериментальна частина роботи виконана на базі Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського, у відділі біомедицини під керівництвом М.Я. Головенко. Для досліду було закуплені лабораторні тварини у віварії Одеського національного медичного університету, які були на стандартному раціоні при вільному доступі до їжі та води. Дослідження проведено з дотриманням Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах [6].

Тварин розділили на три групи таким чином:

1 група – щури з набряком лапи – контрольні, тварини, яким моделювали запалення відповідно до методики – вводили еквівалентну кількість фізіологічного розчину;

2 група – щури з набряком лапи, що отримали внутрішньоочеревинно суспензію кверцетину в дозі 80 мг/кг (одноразово за 1 год. до моделювання карагінанового запалення);

3 група – щури з набряком лапи, що отримали суспензію-референс препарату диклофенаку натрію внутрішньоочеревинно 8 мг/кг (одноразово за 1 годину до моделювання карагінанового запалення).

Для моделювання гострої запальної реакції вводили 0,1 мл 1% розчину карагінану субплантарно (плантарний апоневроз) [3, 14]. Вимірювання розміру набряку за використанням інженерного штангенциркуля проводили через 2, 4, 6 і 24 години після введення карагінану.

Через 24 год. після введення карагінану тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг /кг), декапітували і отримували сироватку крові, у якій визначали маркери запалення (активність кислої фосфатази, еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА) [2]. Виділяли ділянку запалення з набряку на лапі щурів, гомогенізували (50 мг/мл 0,05 М буфера трис-НСІ, рН 7,5) і визначали активність еластази, кислої фосфатази, вміст МДА [2]. Для проведення біохімічного аналізу сироватки крові та м'язової тканини

додатково використовували 7 здорових щурів того ж віку та статі, які склали інтактну групу.

Ведення банку даних та їх опрацювання здійснювали за допомогою програми «Microsoft Excel 2019». Статистичне опрацювання даних проводили шляхом обчислення середнього арифметичного ( $M$ ) для опису центральної закономірності, стандартної похибки середнього ( $m$ ) для оцінки варіативності ознаки. Для визначення статистичної значущості відмінностей застосовували  $t$ -тесту Стьюдента, вважаючи результати значущими при значеннях  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Динаміку змін запального процесу оцінювали на підставі морфометричних показників висоти та ширини набряку уражених кінцівок щурів, результати виміру яких наведені у таблиці 1.

Після введення карагінану у тварин контрольної групи спостерігали виразний набряк лапи, що поступово зростав. Так, товщина (висота) кінцівки тварин контрольної групи через 2 год. після моделювання запалення збільшилась на 62,5 %, через 4 год. – на 70,8 %. Через 6 год. після ін'єкції карагінану товщина лапи почала дещо знижуватися і була лише на 63,9 %, а через 24 год. – на 52,8 % більш ніж до моделювання запалення. Такі ж зміни спостерігали зі зміною ширини запального набряку, а саме, збільшення на 13,2-, 28,6-, 26,4- і 28,6 % через 2, 4, 6 і 24 години після моделювання патології, відповідно (табл. 1). Тобто, максимальний набряк лапи щурів контрольної групи зареєстровано на 4 год. моделювання гострого запалення. У зоні набряку фіксували виразний ціаноз, а тварини під час переміщення у стерильні бокси внаслідок болю уникали наступання на травмовану задню кінцівку, спостерігались часті облизування кінцівки, і своєрідні підтягування лапи під час пересування.

Відомо, що ін'єкція карагінану в лапу тварин спричиняє двофазну відповідь. Першу фазу спостерігають протягом першої години, вона опосередковується вивільненням гістаміну та серотоніну, за якою слідує друга фаза – прискорення набряку, спричинена вивільненням простагландину, лейкотрієнів, брадикініну та лізоциму [4]. Крім того, друга фаза набряку чутлива як до стероїдних, так і до нестероїдних протизапальних засобів. При субплантарному введенні у підшовну лапу тварин карагінан збільшує проникність судин і проковує розвиток вираженої типової реакції з переважаанням ексудативної фази запалення [4, 5].

У тварин 2-ої групи, яким до моделювання запалення вводили суспензію кверцетину, так само як і в контрольній групі спостерігали максимальне наростання розвитку набряку на 4 год. експозиції. Товщина кінцівки значно збільшилась через 2 год. після введення карагінану, але була на 17,9 % меншою, ніж у контролі ( $p_1 < 0,05$ ). На наступних термінах спостереження товщина кінцівки у тварин, які отримали кверцетин, також була статистично меншою за відповідним показником набряку лапи у контрольних щурів ( $p_1 < 0,05$ ). Ширина набряку лап 2-ої групи тварин збільшилась після ін'єкції карагінану ( $p < 0,05$ ). Але цей

показник статистично не відрізнявся від відповідних значень у контрольних щурів, за винятком останнього терміну через 24 год. – ширина набряку лапи 2-ої групи була на 8,2 % ( $p_1 < 0,05$ ) меншою, ніж у контролі зі запаленням. У однієї тварини 2-ої групи спостерігали відсутність ознак запалення на 24 год.

Таблиця 1

**Динаміка розвитку набряку уражених кінцівок щурів з карагінановим запаленням та профілактичним введенням кверцетину і диклофенаку**

Групи	строки дослідження, години					
		перед	2	4	6	24
Модель запалення (контроль)	висота	0,72 ± 0,01	1,17±0,05 $p < 0,001$	1,23±0,05 $p < 0,001$	1,18±0,04 $p < 0,001$	1,10±0,05 $p < 0,001$
	ширина	0,91 ± 0,02	1,03±0,04 $p < 0,001$	1,17±0,03 $p < 0,001$	1,15±0,05 $p < 0,001$	1,17±0,04 $p < 0,001$
Кверцетин + модель запалення	висота	0,75 ± 0,02 $p_1 > 0,05$	0,96±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	1,10±0,05 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	0,98±0,04 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	0,86±0,04 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
	ширина	1,03 ± 0,08 $p_1 > 0,05$	1,01±0,04 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	1,12±0,08 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	1,05±0,04 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	1,01±0,04 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Диклофенак + модель запалення	висота	0,69 ± 0,03 $p_1 > 0,05$	0,71±0,03 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,96±0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,94±0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,73±0,04 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	ширина	0,94 ± 0,04 $p_1 > 0,05$	0,97±0,04 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,03±0,06 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,03±0,06 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,03±0,06 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка:  $p$  – вірогідність відхилень показника від значень перед введенням карагану;

$p_1$  – вірогідність відхилень показника від значень у контролі;

$p_2$  – вірогідність відхилень між значеннями показників у групах «кверцетин» і «диклофенак».

У 3-ій групі тварин, що отримали диклофенак натрію, визначали збільшення товщини кінцівки на 39,1 % порівняно з вихідним значенням тільки на 4 год. після введення карагану. Цей стан зберігався і на 6 год. При цьому, ширина лапи тварин 3-ої групи відповідала вихідному стану ( $p > 0,05$ ) протягом спостереження. Через 24 год. після моделювання запалення спостерігали відсутність ознак набряку як за товщиною, так і за шириною кінцівки щурів 3-ої групи, які отримували диклофенак ( $p > 0,05$ , табл. 1) У всіх тварин спостерігали відсутність ознак запалення на 24 год.

При порівнянні протизапальної ефективності досліджуваних препаратів треба відмітити більш виражену протиексудативну дію диклофенаку за показником товщини лапи, яка була статистично меншою через 2, 4 і 24 год. після введення карагану, ніж висота набряку у щурів, які отримали кверцетин ( $p_2 < 0,05$ , табл. 1).

На наступному етапі дослідження визначали загальну запальну реакцію у щурів за показниками активності кислої фосфатази (КФ), еластази та вмісту малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові. Результати аналізу наведені у таблиці 2.

Моделювання карагінанового запалення спричинило підвищення активності еластази на 54,2 % у сироватці крові щурів ( $p < 0,05$ ). Еластаза має нейтрофільне походження [3], тому збільшення її активності у сироватці крові вважається ознакою запалення, що індуковано введенням карагінану. Попереднє введення кверцетину щурам сприяло зниженню активності сироваткової еластази на 21,8 % ( $p_1 < 0,05$ ), а диклофенаку – на 27,2 % ( $p_1 < 0,05$ ). Незважаючи на те, що статистично значущої різниці між активністю еластази у сироватці крові щурів, яким ввели кверцетин або диклофенак, не встановлено ( $p_2 > 0,5$ ), цей показник запалення відповідав нормальним значенням після використання диклофенаку ( $p > 0,05$ ), а після кверцетину – перевищував рівень у інтактній групі ( $p < 0,05$ , табл. 2).

Таблиця 2

**Деякі показники запалення сироватці крові щурів з карагінановим запаленням та профілактичним введенням кверцетину і диклофенаку**

Групи щурів	Активність еластази, мккат/л	Активність КФ, мккат/л	Вміст МДА, ммоль/л
Інтактна	3,10 ± 0,22	1,95 ± 0,23	0,67 ± 0,05
Модель запалення (контроль)	4,78 ± 0,35 $p < 0,05$	3,51 ± 0,27 $p < 0,05$	1,21 ± 0,07 $p < 0,001$
Кверцетин + модель запалення	3,74 ± 0,21 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,76 ± 0,23 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,78 ± 0,05 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Диклофенак + модель запалення	3,48 ± 0,26 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,54 ± 0,18 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,97 ± 0,06 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка:  $p$  – вірогідність відхилення показника від значень у інтактній групі;

$p_1$  – вірогідність відхилення показника від значень у контролі запалення;

$p_2$  – вірогідність відхилення між значеннями показників у групах «кверцетин» і «диклофенак».

Активність КФ у сироватці крові щурів з моделлю запалення також підвищилася на 80,0 % ( $p < 0,05$ ). Оскільки КФ міститься в лізосомах і її активність підвищується внаслідок порушення цілісності мембран при запаленні, цей фермент також вважають маркером запалення. Відомо, що спалах запалення, як правило, супроводжується різким збільшенням активності цього лізосомального ферменту у тканинах і сироватці крові [3]. У сироватці крові тварин, яким вводили перед карагінаном досліджувані препарати, активність КФ була нижчі, ніж значення у контролі зі запаленням на 21,4-27,6 %. Протизапальна ефективність кверцетину і диклофенаку за активністю КФ була приблизно однаковою ( $p_2 > 0,05$ , табл. 2).

Моделювання запалення за допомогою карагінану викликало збільшення вмісту МДА у сироватці крові тварин. МДА є кінцевим продуктом переокисного окиснення ліпідів і, як правило, збільшується при різних видах запалення. У нашому досліді вміст МДА у сироватці крові тварин з запаленням підвищився на 80,6 % ( $p < 0,001$ ). Попереднє введення диклофенаку сприяло зниженню рівня МДА у сироватці крові на 19,8 % ( $p_1 < 0,05$ ), а після кверцетину суттєвіше – на 35,5 % ( $p_1 < 0,05$ ), тобто антиоксидантна активність кверцетину за цим маркером була вищою ( $p_2 < 0,05$ ; табл. 2).

Показники запалення визначали і у гомогенатах ділянки набряку лап досліджуваних щурів, результати чого наведено у табл. 3. Введення карагінану призвело до збільшення усіх показників у ділянці набряку на лапах тварин: активності еластази і КФ – у середньому на 76,2 % ( $p < 0,001$ ), а вмісту МДА – на 80,2 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3

**Показники запалення у м'язовій тканині ділянці набряку кінцівок щурів з карагінановим запаленням та профілактичним введенням кверцетину і диклофенаку**

Групи щурів	Активність еластази, мккат/кг	Активність КФ, мккат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
Інтактна	45,2 ± 1,9	65,8 ± 4,2	23,2 ± 2,1
Модель запалення (контроль)	79,7 ± 3,8 $p < 0,001$	115,9 ± 4,7 $p < 0,001$	41,8 ± 3,0 $p < 0,001$
Кверцетин + модель запалення	58,6 ± 2,1 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	91,4 ± 3,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	27,6 ± 2,3 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Диклофенак + модель запалення	50,3 ± 3,2 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	80,4 ± 2,5 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	35,2 ± 2,6 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка:  $p$  – вірогідність відхилення показника від значень у інтактній групі;  
 $p_1$  – вірогідність відхилення показника від значень у контролі запалення;  
 $p_2$  – вірогідність відхилення між значеннями показників у групах «кверцетин» і «диклофенак».

Попереднє введення кверцетину гальмувало підвищення активності еластази і КФ лише на 26,5 і 21,1 %, відповідно. Використання диклофенаку сприяло більш значному зменшенню активності цих ферментів: активності еластази на 63,1% ( $p_1 < 0,05$ ), а кислій фосфатази – на 30,6 % ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ). Вміст МДА у ділянці набряку кінцівок щурів суттєвіше знизився після введення кверцетину на 34,0 % ( $p_1 < 0,05$ ) порівняно з диклофенаком – 15,8 % ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ; табл. 3).

В ході дослідження було виявлено, що кверцетин демонструє суттєвий вплив на зниження окисного стресу в клітинах, що підтверджується зменшенням рівня малонового діальдегіду та підвищенням активності антиоксидантних ферментів. Диклофенак, у свою чергу, ефективно інгібує синтез проста-

гландинів, знижуючи запальні процеси. Проте між ними існують відмінності в механізмах дії: кверцетин проявляє значну антиоксидантну активність, що пов'язано з його впливом на регуляцію ферментативних систем. В той же час, диклофенак, реалізує свою протизапальну дію через пригнічення циклооксигенази, що визначає його ефективність у зменшенні запалення.

Крім того, ми спостерігали активацію антиоксидантних ферментів, що свідчить про ефективну клітинну адаптацію до підвищеного рівня АФО. Це є важливим механізмом захисту клітин від негативного впливу окиснювального стресу. Виявлене зростання активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази підтверджує, що клітини намагаються нейтралізувати надмірне навантаження АФО. При цьому, АФО – може бути не лише наслідком клітинного стресу, а й важливими чинниками, що регулюють подальші клітинні реакції, включаючи запалення.

Таким чином, порівняльне дослідження дії протизапальних препаратів диклофенаку і кверцетину на моделі карагінанового запалення взагалі дало змогу встановити більш високу ефективність диклофенаку за метричними показниками розвитку набряку, тобто протиекзудативної активності, а також за біохімічними визначеннями активності еластази і кислій фосфатази у сироватці крові та ділянці набряку лап тварин. Але антиоксидантна активність кверцетину у сироватці крові і тканині пошкодженої кінцівки тварин за вмістом малонового діальдегіду була більша, ніж диклофенаку. Отримані результати свідчать про перспективність дослідження протизапальної активності біофлаваноїду кверцетину. Крім того, враховуючи низку побічних ефектів, відомих для диклофенаку, і відсутність таких для кверцетину, вважаємо, що кверцетин може зайняти достойне місце серед протизапальних засобів.

## **Висновки**

1. Моделювання запалення призвело до розвитку набряку у ділянці ін'єкції та підвищення маркерів запалення, зокрема активності еластази, кислій фосфатази та вмісту малонового діальдегіду.

2. Диклофенак продемонстрував високу ефективність у гальмуванні запального процесу, зокрема знижуючи набряк, активність еластази і кислій фосфатази, а також рівень малонового діальдегіду в крові та тканинах.

3. Кверцетин знижував маркери запалення, але виявився менш ефективним порівняно з диклофенаком щодо контролю набряку та активності ферментів, хоча його антиоксидантна дія була виражена сильніше, зокрема у зниженні рівня малонового діальдегіду.

4. Порівняння протизапальної активності показало, що диклофенак має кращі результати у зниженні набряку та запалення, тоді як кверцетин продемонстрував більш виражену антиоксидантну активність.

Стаття надійшла до редакції 4 жовтня 2024 р.



## Список використаної літератури

1. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Вінниця: Твори, 2022. 216 с. <https://doi.org/10.46879/2022.1>
2. Макаренко О. А., Хромагіна Л. М., Ходаков І. В. та ін. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів: довідник. Одеса: Видавець С. Л. Назарчук, 2022. 81 с.
3. Експериментальне дослідження протизапальних властивостей екстракту «Веностен» / О. С. Кухтенко, А. Л. Загайко, Л. В. Галузінська, П. І. Бушин. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 2. С. 17-20. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.174>.
4. Халімова О.І. Анальгетичні властивості похідних 3-замішених 1,2-дигідро-3н-1,4-бенздіазепін-2-онів: дис ... канд. біол. наук: 14.03.05 «Фармакологія», Одеса, 2016. 158 с.
5. Іванова І.І., Богатський О.В., Кузьмін В.С. Дослідження фізико-хімічних властивостей гідрогелів на основі карагінану та їх вплив на процеси загоєння ран. *Фізико-хімічний журнал*. 2018. № 92(3). С. 45-52. <https://doi.org/10.1007/s00323-018-0145-6>.
6. Хендель Н. В. Регламентация проведения экспериментов над тваринами : міжнародні та національні правові стандарти. *Український часопис міжнародного права*. 2013. С. 71-76.
7. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation / Arulselvan P., Fard M. T., Tan W. S. et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016, Vol. 13 (2016). P. 527-613. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>.
8. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*. 2020, Vol. 180. P. 114-147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
9. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / Chen L., Deng H., Cui H. et al. *Oncotarget*. 2017, 9(6). P. 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
10. Anti-inflammatory effects of propoxazepam on different model of inflammation / Golovenko N. Ya., Kabanova T. A., Andronati S. A. et al. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2019, Vol. 5 (2). P. 105-112 <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.2.10900>.
11. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013. Vol. 16(5). P. 821-847. <https://doi.org/10.18433/J3VW2F>.
12. Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly / Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A. *Aging and disease*. 2018, Vol. 9(1). P. 143-150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
13. Comprehensive and critical view on the anti-inflammatory and immunomodulatory role of natural phenolic antioxidants / Pisoschi A. M., Iordache F., Stanca L. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023, Vol. 265. P. 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116075>.
14. The Structural Integrity of the Model Lipid Membrane during Induced Lipid Peroxidation: The Role of Flavonols in the Inhibition of Lipid Peroxidation / Sadzak A., Mravljak J., Maltar-Strmečki N. et al. *Antioxidants (Basel)*. 2020, Vol. 9(5). P. 430. <https://doi.org/10.3390/antiox9050430>.
15. Stewart A. G., Beart P. M. Inflammation: maladies, models, mechanisms and molecules. *British Journal Pharmacology*. 2016. Vol. 173(4). P. 631-634. <https://doi.org/10.1111/bph.13389>.

Ю. О. Молодан<sup>1</sup>, В. Б. Ларіонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти, вул. Всеволода Змієнка, 2, м. Одеса, 65082, Україна

<sup>2</sup> Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, лабораторія молекулярної фармакології та медицини, вул. Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65080, Україна, e-mail: yuliabonbonka@gmail.com

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КВЕРЦЕТИНУ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ НА МОДЕЛІ КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЩУРІВ

### Резюме

**Актуальність.** Нестероїдні протизапальні засоби, такі як диклофенак, традиційно використовуються у лікуванні запальних реакцій, але його тривале застосування може викликати побічні ефекти, включаючи шлунково-кишкові розлади, що обмежує їх застосування. Це спонукає до пошуку альтернатив на основі природних компонентів, таких як кверцетин. З огляду на роль активних форм оксигену у запаленні, використання кверцетину, який відомий своїми антиоксидантними властивостями, може бути ефективним за певних форм запалення та перспективним завдяки меншій кількості побічних ефектів.

**Мета.** Порівняльна характеристика протизапальної дії кверцетину та диклофенаку натрію на моделі карагінанового запалення у щурів.

**Методи.** В експерименті використано щурів, яким у задню лапу вводили 0,1 мл 1% карагінану субплантарно для моделювання запалення. Одноразово за 1 годину до відтворення запалення щурам вводили внутрішньоочеревинно диклофенак натрію або кверцетин. Оцінювали протизапальну ефективність препаратів за розмірами набряку, активністю еластази, кислій фосфатази та вмісту малонового діальдегіду у сироватці крові та ділянці запалення.

**Основні результати.** Дослідження показало, що введення карагінану щурам викликало розвиток запалення за збільшенням товщини лапи на 62,5% через 2 години і на 70,8% через 4 години. Максимальний набряк спостерігався на 4 годину, після чого він почав зменшуватися. Введення кверцетину знизило набряк на 17,9% через 2 години порівняно з контрольною групою ( $p_1 < 0,05$ ). Диклофенак натрію виявився більш ефективним у зменшенні товщини набряку, порівняно з кверцетином, протягом всього періоду спостереження ( $p < 0,05$ ). Активність еластази, маркера запалення, зросла на 54,2% у крові тварин із запаленням, проте попереднє введення кверцетину та диклофенаку натрію знизило цей показник на 21,8% та 27,2% відповідно. У сироватці крові та пошкоджених тканинах карагінан призвів до підвищення активності кислій фосфатази на 80,0% і 76,2%, відповідно. Використання кверцетину та диклофенаку запобігло активації кислій фосфатази, яка знижувалась на 21,4-30,6%. Більш виражене зменшення активності кислій фосфатази зареєстровано після використання диклофенаку натрію. Збільшення вмісту малонового діальдегіду, показника окисного стресу, було більш значним у контрольній групі (80,6%). Введення кверцетину гальмувало зріст цього маркера на 35,5%, а диклофенаку – на 19,8%.

**Висновки.** Порівняльне дослідження протизапальної ефективності препаратів встановило вищу протиекседативну та протизапальну ефективність диклофенаку натрію за показниками розмірів набряку та активністю еластази і кислій фосфатази. Водночас, кверцетин проявляв вищу антиоксидантну активність, зменшуючи рівень малонового діальдегіду у сироватці крові та ділянці пошкодженої кінцівки. Результати дослідження свідчать про перспективність використання біофлаваноїду кверцетину як протизапального засобу. Враховуючи низку побічних ефектів диклофенаку і відсутність таких у кверцетина, вважаємо, що кверцетин може зайняти достойне місце серед протизапальних засобів.

**Ключові слова:** щури, запалення, карагінан, диклофенак натрію, кверцетин, протизапальна дія.

**Yu. O. Molodan**<sup>1</sup>, **V. B. Larionov**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odesa I. I. Mechnikov National University, Department of Physiology, Human Health and Safety and Natural Science Education, 2 Vsevoloda Zmiiienka St, Odesa, 65082, Ukraine

<sup>2</sup>A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Laboratory of Molecular Pharmacology and Medicine, 86 Lustdorfska Rd, Odesa, 65080, Ukraine, e-mail: yuliabonbonka@gmail.com

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF QUERCETIN AND DICLOFENAC SODIUM IN THE CARRAGEENAN INFLAMMATION MODEL IN RATS

### Summary

**Introduction.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as diclofenac, are traditionally used in the treatment of inflammatory reactions, but its long-term use can cause side effects, including gastrointestinal disorders, which limits their use. This prompts the search for alternatives based on natural components, such as quercetin. Given the role of reactive oxygen species in inflammation, the use of quercetin, which is known for its antioxidant properties, may be effective in certain forms of inflammation and promising due to fewer side effects.

**Aims.** To compare the anti-inflammatory effect of quercetin and diclofenac sodium in a rat model of carrageenan inflammation.

**Methods.** Rats were used in the experiment, in which 0.1 ml of 1% carrageenan was injected into the hind paw subplantarily to model inflammation. The rats were injected intraperitoneally with diclofenac sodium or quercetin once 1 hour before the inflammation was reproduced. The anti-inflammatory efficacy of the drugs was evaluated by the size of edema, elastase, acid phosphatase activity and malondialdehyde content in the blood serum and inflamed area.

**The main results.** The study showed that the administration of carrageenan to rats caused the development of inflammation by increasing the paw thickness by 62.5% after 2 hours and by 70.8% after 4 hours. The maximum edema was observed at 4 hours, after which it began to decrease. Quercetin administration reduced edema by

17.9% after 2 hours compared to the control group ( $p < 0.05$ ). Diclofenac sodium was more effective in reducing the thickness of edema compared to quercetin during the entire observation period ( $p < 0.05$ ). The activity of elastase, a marker of inflammation, increased by 54.2% in the blood of animals with inflammation, but pretreatment with quercetin and diclofenac sodium reduced this index by 21.8% and 27.2%, respectively. In blood serum and damaged tissues, carrageenan led to an increase in acid phosphatase activity by 80.0% and 76.2%, respectively. The use of quercetin and diclofenac prevented the activation of acid phosphatase, which decreased by 21.4-30.6%. A more pronounced decrease in the activity of acid phosphatase was recorded after the use of diclofenac sodium. The increase in the content of malondialdehyde, an indicator of oxidative stress, was more significant in the control group (80.6%). The administration of quercetin inhibited the growth of this marker by 35.5%, and diclofenac – by 19.8%.

**Conclusions.** A comparative study of the anti-inflammatory efficacy of the drugs revealed a higher anti-exudative and anti-inflammatory efficacy of diclofenac sodium in terms of edema size and the activity of elastase and acid phosphatase. At the same time, quercetin exhibited higher antioxidant activity, reducing the level of malondialdehyde in the blood serum and in the area of the injured limb. The results of the study indicate the prospects of using the bioflavonoid quercetin as an anti-inflammatory agent. Given the number of side effects of diclofenac and the absence of such in quercetin, we believe that quercetin can take a worthy place among anti-inflammatory agents.

**Keywords:** rats, inflammation, carrageenan, diclofenac sodium, quercetin, anti-inflammatory effect.

## References

- Hladkykh, F. V. (2022). *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and adverse effects, ways to optimize them*. TVORY. 216 p. Vinnytsia [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.46879/2022>.
- Makarenko, O. A., Khromagina, L. M., & Khodakov, I. V. (2022). *Dovidnik. Metody doslidzhennya stanu kyshechnyku ta kistok u laboratornykh shchuriv*. [Directory. Methods of researching the state of intestines and bones in laboratory rats]. Odesa : vydavets' S.L. Nazarchuk, 81 p. [in Ukrainian].
- Kukhtenko, O.S., Zagayko, A.L., Galuzinska, L.V., & Bushin, P.I. (2018). Eksperymental'ne doslidzhennya protyzapal'nykh vlastyvostry ekstraktu «Venosten» [Experimental study of anti-inflammatory properties of «Venosten» extract] *Ukrayins'kyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*. 2018 (2), p. 17-20. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.174>. [in Ukrainian].
- Khalimova, O. I. (2016). Anal'hetychni vlastyvostry pokhidnykh 3-zamishchenykh 1,2-dyhydro-3n-1,4-benzodiazepin-2-oniv [Analgesic properties of derivatives of 3-substituted 1,2-dihydro-3h-1,4-benzodiazepin-2-ones] (Dis ... kand. biol. nauk [Candidate's thesis in biological sciences], 158 p., Odesa. [in Ukrainian].
- Ivanova, I.I., Bohatskyi, O.V., & Kuzmin, V. Ye. (2018). Doslidzhennya fizyko-khimichnykh vlastyvostry gidroheliv na osnovi karahhinanu ta yikh vplyv na protsesy zahoyennya ran. *Fizyko-khimichnyi zhurnal*, 92(3), 45–52. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.1007/s00323-018-0145-6>.
- Hendel, N.V. (2013). Rehlamentatsiya provedennya eksperymentiv nad tvarynami : mizhnarodni ta natsional'ni pravovi standarty [Regulation of conducting experiments on animals: international and national legal standards]. *Ukrainian Journal of International Law*, p. 71-76. [in Ukrainian].
- Fard, M. T., Tan, W. S., & Gothai, S. (2016). Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 13, p. 527-613. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*. 180, p. 114-147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
- Chen L., Deng H., & Cui H. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 9(6), p. 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.

10. Golovenko, N. Ya., Kabanova, T. A., & Andronati, S. A. (2019). Anti-inflammatory effects of propoxazepam on different model of inflammation. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 5(2). з. 105-112 <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.2.10900>.
11. Harirforoosh, S., Asghar, W., & Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 16(5). p. 821-847. <https://doi.org/10.18433/J3VW2F>.
12. Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. A. (2018). Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and disease*. 9(1). p. 143-150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
13. Pisoschi, A. M., Iordache, F., & Stanca, L. Comprehensive and critical view on the anti-inflammatory and immunomodulatory role of natural phenolic. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023, 265. p. 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116075>.
14. Sadzak, A., Mravljak, J., & Maltar-Strmečki, N. (2020). The Structural Integrity of the Model Lipid Membrane during Induced Lipid Peroxidation: The Role of Flavonols in the Inhibition of Lipid Peroxidation / *Antioxidants (Basel)*. 9(5). P. 430. <https://doi.org/10.3390/antiox9050430>.
15. Stewart, A. G., & Beart, P. M. (2016). Inflammation: maladies, models, mechanisms and molecules. *British Journal Pharmacology*. 173(4), 631-634. <https://doi.org/10.1111/bph.13389>.