

Вплив кверцетину на системну запальну відповідь і метаболізм за умов повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації

І.М. Адамович, Г.В. Костенко, О.Є. Акімов, В.О. Костенко

Полтавський державний медичний університет; e-mail: v.kostenko@pdmu.edu.ua

Повторювані легкі черепно-мозкові травми (ЧМТ), поєднані з хронічною алкогольною інтоксикацією (ХАІ), формують поширений коморбідний стан, що супроводжується нейрозапаленням, метаболічними порушеннями та підвищеним ризиком хронічної травматичної енцефалопатії. Пошук фармакологічних засобів, здатних одночасно впливати на ушкодження нервової тканини та системні метаболічні зсуви, є актуальним як з наукової, так і з клінічної точки зору. Досліджено вплив кверцетину на біомаркери пошкодження нервової тканини, показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного обміну у щурів після відтворення повторюваної легкої ЧМТ на тлі ХАІ. Експеримент проведено на білих щурах лінії Вістар, яких було розподілено на 3 групи: 1-ша (контроль) – інтактні тварини; 2-га – після моделювання ЧМТ на тлі ХАІ; 3-тя – щури, яким протягом 14 діб після травми на тлі ХАІ внутрішньоочеревинно вводили водорозчинну форму кверцетину (корвітин) у дозі 100 мг/кг. Травму відтворювали методом вільного падіння вантажу на голову (5 процедур з інтервалом 48 год), ХАІ – введенням 40%-го етанолу (12 мл/кг протягом 14 діб). Визначали концентрацію у сироватці крові нейронспецифічної енолази (NSE) та кальційзв'язувального білка S100B, вміст фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ) 6 і 10, глюкози, інсуліну, показники ліпідного обміну, розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА-ІR. Відтворення ЧМТ на тлі ХАІ супроводжувалося ознаками нейрозапалення та системної запальної відповіді: суттєвим зростанням маркерів пошкодження нервової тканини, підвищенням концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6, а також розвитком інсулінорезистентності та дисліпідемії. Введення кверцетину призводило до вірогідного зниження у сироватці крові концентрації NSE на 61,9% і S100B на 56,3%, ФНП- α та ІЛ-6 на 40,8 і 42,0% відповідно, а також до підвищення вмісту ІЛ-10 на 187,5%. Крім того, біофлавоноїд знижував вміст глюкози на 30,5%, інсуліну на 68,7%, ліпопротеїнів дуже низької щільності на 42,3% і тригліцеридів на 41,9%, індекс НОМА-ІR на 78,4% порівняно з результатами 2-ї групи. Зроблено висновок про нейропротекторну та протизапальну дію кверцетину за умов відтворення ЧМТ на тлі ХАІ, здатного ефективно знижувати концентрацію у сироватці крові біомаркерів пошкодження нервової тканини та прозапальних цитокінів і підвищувати вміст протизапального ІЛ-10. Окрім того, кверцетин за умов експерименту ефективно відновлює метаболічний гомеостаз: нормалізує глікемію, інсулінову чутливість і зменшує дисліпідемію.

Ключові слова: повторювана легка черепно-мозкова травма; біомаркери ураження нервової тканини; запалення; цитокіни; інсулін; інсулінорезистентність; кверцетин; щури.

ВСТУП

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з провідних причин довготривалої втрати працездатності у цивільного населення і військовослужбовців, зокрема за

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2026

умов військових дій [1, 2]. Особливу тривогу викликають повторювані легкі ЧМТ, які часто залишаються недіагностованими, проте здатні спричинити кумулятивне ураження нервової тканини. Навіть дві попередні травми можуть створити «вразливе нейронне

середовище», спричинити зміни нейропластичності та нейрозапалення [3].

У контексті повномасштабної війни в Україні значно зросла кількість випадків повторюваної легкої ЧМТ серед військових і цивільних осіб, що зазнали дії вибухових хвиль, баротравм, або багаторазових механічних ударів без втрати свідомості. Такі субклінічні нейротравми часто залишаються поза увагою лікарів, але надалі можуть бути причиною розвитку когнітивних і емоційно-поведінкових порушень, хронічної травматичної енцефалопатії, метаболічного дисбалансу [4, 5].

Водночас однією з поширених шкідливих звичок є хронічна алкогольна інтоксикація (ХАІ), яка посилює ураження мозку за умов ЧМТ [6]. Етанол модифікує перебіг нейрозапалення, оксидативного стресу, погіршує відновлення клітинних структур, потенціює ушкодження глії та нейронів [7, 8].

Сучасні дослідження демонструють, що ЧМТ, зокрема повторювана легка, супроводжується активацією системної запальної відповіді (СЗВ), яка відіграє ключову роль у розвитку як нейрозапалення, так і периферичних метаболічних зрушень [9, 10]. У експерименті після повторюваної легкої ЧМТ підвищувалася концентрація прозапальних цитокінів і маркера пошкодження гліальних клітин S100B, а також порушувався вуглеводний метаболізм, що свідчить про залучення у структуру патологічного процесу нейроендокринної осі [11]. Показано, що пацієнти з травмами головного мозку середнього та важкого ступеня частіше страждають на інсулінорезистентність, ніж здорові люди [12].

У патогенезі СЗВ центральне місце посідає активація прозапальних транскрипційних факторів, зокрема NF-κB (англ. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), який опосередковує експресію медіаторів запалення, утворення оксидантів і апоптоз [13]. Дисбаланс між NF-κB-залежними прозапальними та антиоксидантними механізмами, пов'язаними з

дією транскрипційного фактора Nrf2 (англ. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), сприяє розвитку оксидативно-нітрозативного стресу і персистенції запального процесу, що ускладнює відновлення після ушкодження тканин і сприяє формуванню вторинних метаболічних розладів [14, 15]. З огляду на це, особливу актуальність набуває пошук засобів фармакологічної корекції наслідків повторюваної легкої ЧМТ, особливо на тлі ХАІ. Кверцетин – природний біофлавоноїд з антиоксидантною, мембраностабілізуючою і протизапальною дією – вважається перспективним нейропротектором, здатним пригнічувати NF-κB, гальмувати активність індукцибельної NO-синтази та зменшувати утворення прозапальних цитокінів [16].

Таким чином, дослідження впливу кверцетину на прояви СЗВ та порушення метаболізму за умов коморбідного ураження – повторюваної легкої ЧМТ у поєднанні з ХАІ – є науково обґрунтованим і суспільно значущим завданням, результати якого можуть бути інтегровані у практику реабілітації військовослужбовців, ветеранів та цивільних осіб, які зазнали впливу повторюваних травматичних чинників.

Мета нашого дослідження – з'ясувати ефекти кверцетину на маркери пошкодження нервової тканини, системну запальну відповідь, вуглеводний і ліпідний метаболізм у щурів після моделювання повторюваної легкої ЧМТ на тлі ХАІ.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на самцях білих щурів (n = 21) лінії Вістар масою 195–220 г, розподілених на 3 групи: 1-ша (контроль) – інтактні тварини; 2-га – після відтворення ЧМТ на тлі ХАІ; 3-тя – щури, яким протягом 14 діб після ЧМТ на тлі ХАІ вводили водорозчинну форму біофлавоноїду кверцетину («Корвітин», ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна). Тварини мали вільний доступ до води та

корму. Експеримент схвалено комісією з етики та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 229 від 28.08.2024 р.).

Модель ЧМТ (5 процедур із інтервалом 48 год) базувалася на модифікованій методиці вільного падіння вантажу на голову [17]. Для цього використовували вертикальну металеву трубку (внутрішній діаметр – 1 см, висота – 65 см), у якій вільно пересувався металевий стрижень з площею ударної поверхні 0,5 см². Під інгаляційним наркозом севофлураном («Севоран», AbbVie S.r.l., Італія) щура розташовували під трубкою так, щоб його голова знаходилася чітко під отвором і фіксувалася експериментатором. Вантаж масою 49,5 г (енергія удару – 0,315 Дж) здійснював вільне падіння на голову в точку, розташовану на 5 мм попереду інтраурикулярної лінії вздовж сагітальної осі.

ХАІ моделювали внутрішньошлунковим введенням 40%-го етанолу в дозі 12 мл/кг маси тіла протягом 14 днів до індукції ЧМТ [18]. Щурам 3-ї групи щоденно протягом 14 діб після останнього сеансу ЧМТ на тлі ХАІ внутрішньоочеревинно вводили корвітин у дозі 100 мг/кг (еквівалент 10 мг/кг кверцетину) [16]. Водночас тварини 1-ї та 2-ї груп отримували внутрішньоочеревинні ін'єкції еквівалентного об'єму ізотонічного розчину хлориду натрію як плацебо.

Щурів виводили з експерименту на 14-ту добу після останнього травмування, попередньо витримавши їх на 24-годинному голодуванні. Тварин занурювали в глибокий наркоз тіопенталом натрію («Київмедпрепарат», Україна), введеним внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг, після чого проводили розтин і здійснювали забір крові пункцією серця.

Вміст у сироватці крові маркерів пошкодження нервової тканини – нейрон-специфічної енолази (NSE) та кальційзв'язувального білка S100B, цитокінів – фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкінів 6 та 10 (ІЛ-6, ІЛ-10), а також інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою мікроплан-

шетного фотометра Stat Fax 2100 (Awareness Technology, Inc., США) та наборів для імуноферментного аналізу: “Rat S100B ELISA Kit” (ELS-E-ELR0868), “Rat NSE ELISA Kit” (ELS-E-ELR0058), “Rat TNF-alpha ELISA Kit” (RAB0479-1KT), “Rat IL-6 ELISA Kit” (RAB0311-1KT), “Rat IL-10 ELISA Kit” (RAB0246-1KT), “Rat Ins1/Insulin ELISA Kit” (RAB0904-1KT) згідно з інструкціями виробника (Elabscience, “Sigma-Aldrich”, США).

Вміст глюкози, загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), низької щільності (ЛПНЩ), дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і тригліцеридів у сироватці крові визначали ферментативним методом з використанням спектрофотометра ULAB 101 (Китай) при довжині хвилі 490–600 нм і стандартних реактивів виробництва ТОВ «Філісіт-Діагностика» (Дніпро, Україна). Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (англ. Homeostatic model assessment of insulin resistance) обчислювали за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$ [19].

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програми Microsoft Excel (Real Statistics 2019). Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка, після чого застосовували параметричний дисперсійний аналіз (ANOVA) з наступним попарним порівнянням за критерієм t Стьюдента та Тьюкі. Корекцію на множинні порівняння здійснювали методом Дана-Шидака. Різницю вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі щурів з моделлю ЧМТ на тлі ХАІ виявлено вірогідне підвищення концентрації NSE і S100B у сироватці крові на 122,4 і 129,5% відповідно порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). Застосування кверцетину за умов поєднаного ураження зумовлювало достовірне зниження вмісту обох маркерів – на 61,9 і 56,3% щодо показників тварин 2-ї

Таблиця 1. Вплив кверцетину на біомаркери пошкодження нервової тканини в сироватці крові щурів за умов відтворення повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації ($M \pm m$)

Схема досліджу	Концентрація нейронспецифічної енолази, нг/мл	Концентрація білка S100B, пг/мл
Контроль (1-ша група)	12,93±1,50	1361,75±101,54
Повторювана легка черепно-мозкова травма на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (2-га група)	28,76±4,19 *	3125,22±355,72 *
Введення кверцетину за умов повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (3-тя група)	10,97±0,58 **	1366,07±192,16 **

Примітка: тут і в табл. 2-4 *P < 0,05 порівняно з контролем; **P < 0,05 порівняно зі значеннями 2-ї групи.

групи. Отримані результати вказують на виражену нейропротекторну дію кверцетину, що проявляється зменшенням як нейронального ушкодження, так і активації гліальних клітин.

У тварин із поєднаним ураженням вміст ФНП- α вірогідно зростав на 45,0%, а ІЛ-6 – на 32,0% порівняно з інтактними тваринами (табл. 2), що свідчить про активацію СЗВ. Концентрація ІЛ-10, ключового протизапального цитокіну, знизилася на 63,0%, що вказує на значне порушення протизапальної противаги.

Застосування кверцетину за умов експерименту призводило до суттєвого зниження

вмісту ФНП- α на 40,8% та ІЛ-6 – на 42,0% порівняно зі значеннями 2-ї групи. Концентрація ІЛ-10 підвищилася на 187,5% щодо результату останньої та навіть на 6,5% (P < 0,05) перевищила значення інтактних тварин, що свідчить про відновлення проти-запального потенціалу.

Відтворення ЧМТ на тлі ХАІ значно порушувало вуглеводний обмін. Концентрація глюкози вірогідно зростала на 54,6%, інсуліну – на 182,3%, а індекс НОМА-IR – на 335,8% порівняно з інтактними тваринами (табл. 3), що вказує на розвиток гіперінсулінемії та вираженої інсулінорезистентності за умов ЧМТ, ускладненої алкоголізацією. Призна-

Таблиця 2. Вплив кверцетину на концентрацію про- та протизапальних цитокінів (пг/мл) у сироватці крові щурів за умов повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації ($M \pm m$)

Схема досліджу	Фактор некрозу пухлини α	Інтерлейкін-6	Інтерлейкін-10
Контроль (1-ша група)	285,42±16,94	382,17±16,18	513,00±8,02
Повторювана легка черепно-мозкова травма на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (2-га група)	413,83±21,85*	504,52±26,52*	190,00±17,46*
Введення кверцетину за умов повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (3-тя група)	244,95±14,88**	292,83±46,51**	546,19±9,18*,**

Таблиця 3. Вплив кверцетину на показники вуглеводного обміну за умов повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (M ± m)

Схема досліджу	Концентрація глюкози, ммоль/л	Концентрація інсуліну, мкОд/мл	Індекс НОМА-IR
Контроль (1-ша група)	3,48±0,06	61,34±3,87	9,49±0,61
Повторювана легка черепно-мозкова травма на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (2-га група)	5,38±0,03*	173,17±31,54*	41,36±7,56*
Введення кверцетину за умов повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (3-тя група)	3,74±0,05*,**	54,23±15,46**	8,95±2,53**

чення кверцетину призводило до суттєвого покращення метаболічного профілю: вміст глюкози знизився на 30,5%, інсуліну – на 68,7%, а індекс НОМА-IR – на 78,4% порівняно з результатами 2-ї групи. Варто зазначити, що концентрація інсуліну та НОМА-IR у тварин 3-ї групи не мали вірогідних відмінностей щодо контролю, що свідчить про нормалізацію інсулінової чутливості.

Таким чином, кверцетин ефективно усуває індуковані ЧМТ і алкоголем метаболічні зрушення, проявляючи виражену антигіперглікемічну та інсуліносенсібілізуючу дію.

У тварин із моделлю ЧМТ на тлі ХАІ спостерігалися виражені дисліпідемічні порушення. Концентрація ЛПДНЩ вірогідно зростала на 225,0%, тригліцеридів – на 227,1%, а ЛПВЩ, навпаки, знизилася на 18,0% порівняно зі значеннями інтактної групи. Ці зміни свідчать про активацію атерогенних механізмів та порушення транспортної функції ліпідів.

Застосування кверцетину достовірно зменшувало вміст ЛПДНЩ на 42,3% та тригліцеридів – на 41,9% порівняно з результатами 2-ї групи. Концентрація загального холестерину та ЛПНЩ істотно не відрізнявся між групами. Отримані результати підтверджують, що ЧМТ на тлі ХАІ супроводжується

вираженим нейрозапаленням, інсулінорезистентністю та дисліпідемією, що відображає системний характер патологічного процесу.

Важливим свідченням нейропротекторної дії кверцетину є вірогідне зниження вмісту NSE та S100B у сироватці крові, що вказує на зменшення ушкодження нейронів і астроцитів. Підвищення вмісту NSE та S100B у сироватці крові при ЧМТ є добре задокументованим феноменом, який корелює з тяжкістю травми [17], а зменшення їх концентрацій після застосування кверцетину відповідає даним попередніх експериментів на моделях нейротравматичного процесу [20]. Цей ефект, на думку авторів, опосередкований пригніченням нейрозапального каскаду та стабілізацією мембран гліальних клітин.

Одним із ключових механізмів, через які повторювана легка ЧМТ поглиблює пошкодження, є активація СЗВ з підвищенням концентрації прозапальних цитокінів. Нами виявлено вірогідне підвищення вмісту ФНП-α і ІЛ-6 у сироватці крові шурів 2-ї групи, що відповідає даним про посилене вивільнення цитокінів після повторюваних травм [9]. ХАІ чинить синергічну дію, активуючи експресію прозапальних генів через активацію транскрипційного фактора NF-κB [13]. Відомо, що протизапальний ефект

Таблиця 4. Вплив кверцетину на показники ліпідного обміну (ммоль/л) за умов повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації ($M \pm m$)

Схема досліджу	Загальний холестерин	Ліпопротеїни			Тригліцериди
		високої щільності	низької щільності	дуже низької щільності	
Контроль (1-ша група)	3,31±0,40	1,11±0,06	2,99±0,40	0,32±0,03	0,70±0,06
Повторювана легка черепно-мозкова травма на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (2-га група)	3,16±0,30	0,91±0,04 *	2,12±0,32	1,04±0,04 *	2,29±0,09 *
Введення кверцетину за умов повторюваної легкої черепно-мозкової травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (3-тя група)	3,35±0,21	1,03±0,06	2,75±0,24	0,60±0,03 *,**	1,33±0,07 *,**

кверцетину значною мірою зумовлений його здатністю пригнічувати убіквітинзалежний протеасомний протеоліз інгібіторного білка ІкВ, що перешкоджає активації NF-кВ, а також регулювати баланс між NF-кВ і Nrf2-сигналінгом [21, 22]. Це сприяє комплексному гальмуванню експресії прозапальних цитокінів і прооксидантних білків, посилюючи його антиоксидантну, імуномодулювальну, кардіо- та нейропротекторну дію [23].

У нашій моделі вміст ІЛ-10 значно знижувався під впливом ЧМТ і алкоголю, що порушує протизапальну противагу. Після введення кверцетину спостерігалось вірогідне зростання вмісту ІЛ-10 до рівня, вищого за інтактний, що свідчить про активацію протизапальних регуляторних механізмів. Подібні ефекти цього флавоноїду описані і в інших дослідженнях на моделях запалення [24] та алкогольного ураження печінки [25].

Коморбідне ураження мозку також супроводжувалося тяжкими порушеннями вуглеводного обміну. Зростання концентрації інсуліну та інсулінорезистентність вважаються одними з основних предикторів неврологічного дефіциту після ЧМТ [26]. Алкоголь додатково порушує чутливість тканин до інсуліну через пригнічення субстрату

інсулінового рецептора 1 (IRS-1) через його фосфорилування за залишками серину [27]. У цьому контексті відновлення інсулінової чутливості під впливом кверцетину – важливий результат, який узгоджується з відомими даними про антигіперглікемічні властивості цього біофлавоноїду, реалізовані через активацію АМФ-активованої протеїнкінази та інгібування глюконеогенезу в печінці [28].

Важливо відзначити позитивний вплив кверцетину на показники ліпідного профілю. При моделюванні ЧМТ на тлі ХАІ було виявлено підвищення вмісту ЛПДНЩ і тригліцеридів, характерне для запальної дисліпідемії. Застосування кверцетину достовірно зменшувало ці показники, що може бути опосередковано через активацію PPAR- α (англ. peroxisome proliferator-activated receptor alpha) – ядерного рецептора, що регулює транскрипцію генів β -окиснення жирних кислот [29]. Такий механізм має особливе значення у контексті зменшення ризику судинних ускладнень при ЧМТ.

Отже, кверцетин за умов експериментальної повторюваної легкої ЧМТ на тлі ХАІ виявляє комплексну нейропротекторну, протизапальну, гіпоглікемічну та гіполіпідемічну активність.

ВИСНОВКИ

1. Повторювана легка черепно-мозкова травма на тлі ХАІ супроводжується нейрозапаленням з ознаками системної запальної відповіді, інсулінорезистентністю та дисліпідемією, що підтверджує мультифакторний характер ушкодження.

2. Кверцетин за умов ЧМТ на тлі ХАІ чинить виражену нейропротекторну та протизапальну дію, знижуючи концентрацію у сироватці крові біомаркерів пошкодження нервової тканини (NSE, S100B) та прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6) та підвищуючи вміст протизапального ІЛ-10. Окрім того, він ефективно відновлює метаболічний гомеостаз: нормалізує глікемію, інсулінову чутливість і зменшує дисліпідемію.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

I.M. Adamovych, H.V. Kostenko, O.Ye. Akimov, V.O. Kostenko

EFFECT OF QUERCETIN ON THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND METABOLIC ALTERATIONS IN REPETITIVE MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY UNDER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

*Poltava State Medical University;
e-mail: v.kostenko@pdmu.edu.ua*

Repetitive mild traumatic brain injury (TBI) under chronic alcohol intoxication (CAI) represents a prevalent comorbid condition associated with neuroinflammation, metabolic disturbances, and an increased risk of chronic traumatic encephalopathy. The search for pharmacological agents capable of simultaneously mitigating neural tissue damage and correcting systemic metabolic dysregulation is of considerable scientific and clinical relevance. This study investigated the effects of quercetin on biomarkers of neural tissue injury, systemic inflammatory response parameters, and carbohydrate and lipid metabolism in rats subjected to repetitive mild TBI under CAI. The experiment was performed on Wistar rats divided into three groups: Group 1 (Control I) – intact animals;

Group 2 – rats exposed to TBI combined with CAI (Control II); Group 3 – rats receiving an intraperitoneal water-soluble form of quercetin (Corvitin) at 100 mg/kg for 14 days following TBI with CAI. TBI was induced using a free-weight drop method (five sessions at 48-hour intervals), while CAI was modeled by administering 40% ethanol at 12 ml/kg for 14 days. Serum concentrations of neuron-specific enolase (NSE), calcium-binding protein S100B, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL)-6 and IL-10, glucose, insulin, and lipid profile parameters were measured, and the HOMA-IR index was calculated. TBI combined with CAI resulted in marked neuroinflammation and systemic inflammatory response, as evidenced by significant elevations in neural tissue injury markers, increased serum levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6, and the development of insulin resistance and dyslipidemia. Administering quercetin led to significant reductions in serum NSE (61.9%), S100B (56.3%), TNF- α (40.8%), and IL-6 (42.0%), as well as a 187.5% increase in IL-10. Furthermore, compared with Group 2 values, the bioflavonoid reduced glucose by 30.5%, insulin by 68.7%, very low-density lipoproteins (VLDL) by 42.3%, triglycerides by 41.9%, and HOMA-IR by 78.4%. These findings indicate that quercetin exerts pronounced neuroprotective and anti-inflammatory effects under conditions of TBI combined with CAI, effectively lowering serum biomarkers of neural tissue injury and pro-inflammatory cytokines, while enhancing the anti-inflammatory cytokine IL-10. Moreover, quercetin efficiently restores metabolic homeostasis by normalising glycemia, improving insulin sensitivity, and reducing dyslipidemia.

Key words: repetitive mild traumatic brain injury; neural tissue injury biomarkers; inflammation; cytokines; insulin; insulin resistance; quercetin; rats.

REFERENCES

1. Karaboue MAA, Ministeri F, Sessa F, Nannola C, Chisari MG, Cocimano G, Di Mauro L, Salerno M, Esposito M. Traumatic brain injury as a public health issue: Epidemiology, prognostic factors and useful data from forensic practice. *Healthcare (Basel)*. 2024 Nov 13;12(22):2266. doi: 10.3390/healthcare12222266.
2. Sirko A, Valadka AB, Yadav G, Armonda R, Sköld M K. Neurosurgical management of combat-related penetrating traumatic brain injury – lessons from 10 years of war in Ukraine. *Lakartidningen*. 2025 Mar 13;122:24113. [Swedish].
3. Woodrow RE, Menon DK, Stamatakis EA; CENTER-TBI MRI Sub-study Participants and Investigators. Repeat traumatic brain injury exacerbates acute thalamic hyperconnectivity in humans. *Brain Commun*. 2024 Jun 28;6(4):fcae223. doi: 10.1093/braincomms/fcae223.
4. Chebotaryova LL, Kovalenko OE, Solonovych AS, Solonovych OS. Posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury – common consequences of war: issues of pathogenesis and differential diagnosis. *Fam Med Eur Pract*. 2023;2:64-72. [Ukrainian]. doi: 10.30841/2786-720X.2.2023.282496.

5. Boiko DI, Shyrai PO, Mats OV, Karpik ZI, Rahman MH, Khan AA, Alanazi AM, Skrypnikov AM. Mental health and sleep disturbances among Ukrainian refugees in the context of Russian-Ukrainian war: A preliminary result from online-survey. *Sleep Med.* 2024 Jan;113:342-8. doi: 10.1016/j.sleep.2023.12.004.
6. May AC, Hendrickson RC, Pagulayan KF, Schindler AG. An observational cohort study of alcohol use and cognitive difficulties among post-9/11 veterans with and without TBI and PTSD. *Drug Alcohol Depend.* 2024 Oct 1;263:112419. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2024.112419.
7. Mayeux JP, Teng SX, Katz PS, Gilpin NW, Molina PE. Traumatic brain injury induces neuroinflammation and neuronal degeneration that is associated with escalated alcohol self-administration in rats. *Behav Brain Res.* 2015 Feb 15;279:22-30. doi: 10.1016/j.bbr.2014.10.053.
8. Teng SX, Katz PS, Maxi JK, Mayeux JP, Gilpin NW, Molina PE. Alcohol exposure after mild focal traumatic brain injury impairs neurological recovery and exacerbates localized neuroinflammation. *Brain Behav Immun.* 2015 Mar;45:145-56. doi: 10.1016/j.bbi.2014.11.006.
9. Zabenko YE, Atamas AV, Pivneva TA. Mild traumatic brain injury: general characteristics, neurodegenerative consequences and modeling. *Fiziol Zh.* 2017;63(3):80-9. [Ukrainian]. doi: 10.15407/fz63.03.080.
10. Postolache TT, Wadhawan A, Can A, Lowry CA, Woodbury M, Makkar H, Hoisington AJ, Scott AJ, Potocki E, Benros ME, Stiller JW. Inflammation in Traumatic Brain Injury. *J Alzheimers Dis.* 2020;74(1):1-28. doi: 10.3233/JAD-191150.
11. Adamovych IM, Kostenko VO. Systemic inflammatory response and dysregulation of carbohydrate metabolism following mild repetitive traumatic brain injury in rats. *Aktual Probl Suchasn Med: Visn Ukr Med Stomatol Akad.* 2025;25(2):141-7. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2077-1096.25.2.141.
12. Korkmaz N, Kesikburun S, Atar MÖ, Sabuncu T. Insulin resistance and related factors in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *Ir J Med Sci.* 2023 Jun;192(3):1177-82. doi: 10.1007/s11845-022-03147-y.
13. Mykytenko AO, Akimov OYe, Yeroshenko GA, Neporada KS. Influence of NF- κ B on the development of oxidative-nitrosative stress in the liver of rats under conditions of chronic alcohol intoxication. *Ukr Biochem J.* 2022;94(6):57-66. doi: 10.15407/ubj94.06.057.
14. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek.* 2018;71(4):869-73.
15. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary supplementation with resveratrol attenuates serum melatonin level, pro-inflammatory response and metabolic disorder in rats fed high-fructose high-lipid diet under round-the-clock lighting. *Pathophysiology.* 2023 Feb; 30(1):37-47. doi: 10.3390/pathophysiology30010005.
16. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. *Wiad Lek.* 2020; 73(10):2127-32. doi: 10.36740/WLek202010104.
17. Zyblytsev SV, Yelsky VM. Traumatic disease syndromes in traumatic brain injury. Kramatorsk: Kashtan; 2020. 264 p. [Ukrainian].
18. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek.* 2022;75(3):685-90. doi: 10.36740/WLek202203121.
19. Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Foletto KC, Bertoluci MC. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Apr;60(2):138-42. doi: 10.1590/2359-3997000000169.
20. Schültke E, Griebel RW, Juurlink BH. Quercetin administration after spinal cord trauma changes S-100 levels. *Can J Neurol Sci.* 2010 Mar;37(2):223-8. doi: 10.1017/s0317167100009963.
21. Moybenko AA, editor. Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, corvitol, quertin). Kyiv: Naukova dumka; 2012.
22. Kang CH, Choi YH, Moon SK, Kim WJ, Kim GY. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF- κ B pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013 Nov;17(3):808-13. doi: 10.1016/j.intimp.2013.09.009.
23. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek.* 2016;69(3 pt 2):475-9.
24. Opryshko V, Prokhach A, Akimov O, Riabushko M, Kostenko H, Kostenko V, Mishchenko A, Solovyova N, Kostenko V. *Desmodium styracifolium*: Botanical and ethnopharmacological insights, phytochemical investigations, and prospects in pharmacology and pharmacotherapy. *Heliyon.* 2024 Jan 20;10(3):e25058. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25058.
25. Aghababaei F, Hadidi M. Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(7):1020. doi: 10.3390/ph16071020.
26. Lai JQ, Shi YC, Lin S, Chen XR. Metabolic disorders on cognitive dysfunction after traumatic brain injury. *Trends Endocrinol Metab.* 2022 Jul;33(7):451-62. doi: 10.1016/j.tem.2022.04.003.
27. Li Z, Shen D, Meng Y, Xu H, Yuan H, Chen L. miR-155-5p alleviates ethanol-induced myocardial insulin resistance in H9C2 cells via regulating the mTOR signalling pathway. *Mol Biol Rep.* 2020 Dec;47(12):9469-77. doi: 10.1007/s11033-020-05967-6.
28. Eid HM, Nachar A, Thong F, Sweeney G, Haddad PS. The molecular basis of the antidiabetic action of quercetin

- in cultured skeletal muscle cells and hepatocytes. Pharmacogn Mag. 2015 Jan-Mar;11(41):74-81. doi: 10.4103/0973-1296.
29. Wang M, Wang B, Wang S, Lu H, Wu H, Ding M, Ying L, Mao Y, Li Y. Effect of quercetin on lipids metabolism through modulating the gut microbial and AMPK/ppar signaling pathway in broilers. Front Cell Dev Biol. 2021 Feb 9;9:616219. doi: 10.3389/fcell.2021.616219.

*Матеріал надійшов
до редакції 03.11.2025*