

Перспективы применения флавоноидов при остеопорозе

Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова

*Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40*

Резюме

Обзор посвящен целесообразности применения флавоноидов в комплексной терапии остеопороза. Многочисленные виды фармакологической активности, присущие этим полифенольным соединениям растительного происхождения, в том числе противовоспалительная, антиоксидантная, антипролиферативная, иммуномодулирующая, противоопухолевая, антикоагулянтная и другие, заставили с вниманием подойти к возможности их клинической эффективности при костной патологии. Экспериментальные исследования последних лет позволили установить, что протективное действие флавоноидов, препятствующее патологической потере кости, обусловлено, прежде всего, активацией формирования новой костной ткани путем стимуляции пролиферации и дифференцировки остеобластов, а также ослаблением процесса резорбции кости за счет угнетения остеокластогенеза. Обсуждаются возможные механизмы отмеченных эффектов с учетом воздействия на процессы внутриклеточного сигналинга. Отмечается положительное влияние на процесс остеогенеза эстрогеноподобных свойств ряда флавоноидов. В обзоре рассмотрены многообещающие свойства наиболее широко встречающихся флавонолов, флавонов, флаванонов, флаван-3-олов (катехинов), антоцианидинов, изофлавонов, позволяющие с оптимизмом смотреть на их клиническое применение в будущем. Как полагают многие авторы, дальнейшие углубленные доклинические исследования должны ответить на многие сохраняющиеся вопросы, касающиеся механизмов действия флавоноидов, а также решить проблему их биодоступности.

Ключевые слова: остеопороз, флавоноиды, остеобластогенез, остеокластогенез, механизмы действия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Зверев Я.Ф., e-mail: zveryasha@mail.ru

Для цитирования. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Перспективы применения флавоноидов при остеопорозе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):26–42. doi: 10.18699/SSMJ20250303

Prospects for the use of flavonoids in osteoporosis

Ya.F. Zverev, A.Ya. Rykunova

*Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenina ave., 40*

Abstract

The review is devoted to the feasibility of using flavonoids in the complex therapy of osteoporosis. Numerous types of pharmacological activity inherent in these polyphenolic compounds of plant origin, including anti-inflammatory, antioxidant, antiproliferative, immunomodulatory, antitumor, anticoagulant and others, forced us to carefully approach the possibility of their clinical effectiveness in bone pathology. Experimental studies of recent years have shown that the protective effect of flavonoids preventing pathological bone loss is primarily due to activation of new bone tissue formation by stimulating proliferation and differentiation of osteoblasts, as well as weakening the bone resorption process by inhibiting osteoclastogenesis. Possible mechanisms of the noted effects are discussed taking into account the impact on intracellular signaling processes. A positive effect of estrogen-like properties of a number of flavonoids on the osteogenesis process is noted. The review considers the promising properties of the most widely encountered flavonols, flavones, flavanones, flavan-3-ols (catechins), anthocyanidins, and isoflavones, allowing one to look with optimism at their clinical application in the future. As many authors believe, further in-depth preclinical studies should answer many remaining questions regarding the mechanisms of action of flavonoids, as well as solve the problem of their bioavailability.

Key words: osteoporosis, flavonoids, osteoblastogenesis, osteoclastogenesis, mechanisms of action.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Zverev Ya.F., e-mail: zveryasha@mail.ru

Citation. Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Prospects for the use of flavonoids in osteoporosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):26–42. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250303

Остеопороз при нарушениях костного ремоделирования

Постоянно происходящий в физиологических условиях процесс костного ремоделирования требует баланса между образованием кости и ее резорбцией, что обеспечивается равновесием остеобластогенеза и остеокластогенеза соответственно [1, 2]. Баланс обеспечивается, с одной стороны, процессами транскрипции и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BMSC) в направлении остеобластогенеза и адипогенеза, с другой стороны – моноцитарных предшественников по пути остеокластогенеза [3]. В норме ремоделирование определяется тесной взаимосвязью функциональной активности остеобластов (ОВ) и остеокластов (ОС).

Практически все этапы остеобластогенеза обусловлены активацией сигнального пути Wnt/ β -катенин, обеспечивающего с помощью транскрипционного фактора RUNX2 дифференцировку BMSC в преостеобласты, а последних – в ОВ. В ходе пролиферации RUNX2 регулирует активность целого ряда факторов, участвующих в этом процессе, в том числе остеокальцина, остерикса, костных морфогенетических белков (BMP), фактора роста эндотелия сосудов и других. Зрелый ОВ экспрессирует щелочную фосфатазу (ALP) и коллаген I типа, которые необходимы для продукции костного матрикса и последующей минерализации костной ткани. В конце своей жизни ОВ либо конвертируются в выстилающие кость клетки, либо подвергаются апоптозу.

В то же время преостеобласты выделяют колониестимулирующий фактор моноцитов (M-CSF), способствующий пролиферации и дифференцировке предшественников ОВ за счет взаимодействия с высокоаффинным трансмембранным рецептором c-Fms. M-CSF в комплексе с c-Fms, в свою очередь, стимулирует экспрессию в преостеокластах молекул RANK, которые активируются, связываясь с образующимися в преостеобластах лигандами RANKL, а также с опротегерином (OPG). Формируется комплекс RANK/RANKL/OPG, который вносит решающий вклад в остеокластогенез, способствуя дифференцировке, активности и жизнеспособности ОС. OPG при этом функционирует как отрицательный

регулятор остеокластогенеза, выступая в качестве рецептора-ловушки для избыточных количеств RANKL. Остеокластогенез обеспечивается активацией ряда внутриклеточных сигнальных путей, таких как NF- κ B, Akt и MAPK; последний, с помощью всех своих основных изоформ (ERK1/2, JNK1/2/3 и p38 $\alpha/\beta/\gamma/\delta$), по-видимому, играет ключевую роль в пролиферации прекурсоров ОС. Кроме того, важное значение имеют и другие факторы, связанные с RANK-активированными сигнальными путями, в том числе с c-Fos, c-Src, TRAF-6 и ядерным фактором активированных Т-клеток NFATc-1. Зрелые ОС посредством α -v β -интегрина связываются с поверхностью кости и обеспечивают процесс ее резекции за счет деградации органического матрикса благодаря активации цистеиновых протеаз и матриксных металлопротеиназ (MMP) [1, 2].

Когда описанный баланс в силу ряда врожденных и/или приобретенных причин сдвигается в сторону преобладания остеокластогенеза, происходит постепенная потеря костной массы и снижение плотности кости из-за усиленной резорбции и/или недостаточного формирования новой костной ткани. Это приводит к остеопении и обуславливает развитие таких заболеваний, как остеопороз (ОП), периодонтит и ревматоидный артрит.

В последние годы появляется все больше сведений, доказывающих связь патогенеза ОП с воспалением и окислительным стрессом. Показано, что рост активности провоспалительных цитокинов в ходе воспалительной реакции ведет к ингибированию пролиферации и активности ОВ за счет подавления экспрессии RUNX2 и стимуляции высвобождения RANKL, что угнетает остеобластогенез и, соответственно, активирует остеокластогенез. Избыточная же продукция активных форм кислорода при окислительном стрессе также способствует потере костной ткани. Кроме того, важную роль в процессах остеогенеза играют эстрогенные гормоны, регулирующие активность и апоптоз ОС, что позволяет исследовать процесс остеогенеза с использованием овариоэктомированных грызунов. Эстрогенные рецепторы (ESR) инициируют сигнальный каскад Keap1/Nrf2, подавляя ОС и способствуя развитию ОВ, а

также вносят вклад в минерализацию костей, активируя ось Wnt/ β -катенин [1–5].

Основная цель лечения ОП – снижение риска переломов костей, для чего используются лекарственные препараты, обеспечивающие коррекцию минерального (прежде всего кальциевого) обмена и ремоделирование костной ткани, т.е. остеотропные средства, способствующие формированию костной ткани, ингибирующие резорбцию кости и оптимизирующие процесс питания костей. К сожалению, длительное применение большинства групп синтетических лекарственных средств чревато развитием целого ряда побочных эффектов. В этой связи продолжается поиск эффективных и более безопасных препаратов для лечения ОП. Именно поэтому все больше внимания в последние годы привлекают средства природного происхождения, во многом удовлетворяющие этим требованиям. В этом контексте можно привести в пример богатые традиции китайской медицины. Суммированные в ряде современных обзоров свидетельства эффективности средств народной медицины при ОП выглядят весьма многообещающими [6–9].

И здесь нельзя не отметить особую роль флавоноидов, обладающих целым рядом фармакологических эффектов, способных оказать положительное влияние на процесс костного ремоделирования – антипролиферативное, противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее и другие, убедительно доказанные многочисленными исследованиями последних десятилетий [10].

Флавоноиды – полифенольные соединения, являющиеся вторичными метаболитами, выполняют ряд важных функций в жизни растений. Сегодня идентифицировано около 10 000 флавоноидов, основная часть которых делится на шесть подклассов: флавонолы, флавоны, флаваноны, флаван-3-олы (катехины), антоцианидины и изофлавоны. Флавоноиды обычно присутствуют в растениях в форме разнообразных дериватов, главным образом в виде сахарных конъюгатов.

Флавоноиды и костное ремоделирование в доклинических исследованиях

Флавонолы

Значительное число исследований *in vitro* и *in vivo*, касающихся влияния флавоноидов на остеогенез, посвящено кверцетину. Оказалось, что кверцетин регулирует различные механизмы ремоделирования костей, в том числе сигнальные пути RANK/RANKL/OPG, MAPK, Wnt/ β -катенин, NF- κ B, пути апоптоза и другие [11].

Он повышал дифференцировку ОБ в первичных BMSC, о чем свидетельствовало увеличение экспрессии ALP, коллагена I типа и остеокальцина [14]. В преостеобластных клетках MC3T3-E1 кверцетин нивелировал индуцируемое липополисахаридом подавление данного процесса путем повышения экспрессии мРНК и синтеза маркеров остеобластогенеза. Это обеспечило дифференцировку ОБ через активацию сигнального пути Wnt/ β -катенин и угнетало их апоптоз. В ОБ человека кверцетин стимулировал остеобластогенез без какого-либо цитотоксического эффекта. Подобным образом флавонол способствовал пролиферации стимулированных BMSC за счет ингибирования NF- κ B и активации пути Wnt/ β -катенин. В то же время показано, что применение кверцетина, как и его производных – рутина, кверцитрина и гиперозида, ослабляло остеокластогенез, подавляя активность факторов, вызывающих дифференцировку ОС [11–13]. Выяснилось, что флавонол благодаря ингибированию внутриклеточных сигнальных путей угнетал экспрессию RANKL и MMP-1 в фибробластоподобных синовиоцитах, участвующих в процессе костной эрозии [14, 15]. Продемонстрировано также, что ингибирование кверцетином NF- κ B приводило к снижению высвобождения из данных клеток RANKL, угнетая за счет этого активацию ОС и ослабляя тем самым костную резорбцию. Эксперименты *in silico* и *in vitro* позволили предположить, что кверцетин подавляет дифференцировку и активность ОС, ингибируя запускаемый RANKL сигнальный каскад NF- κ B/MAPK/AKT [16].

Поскольку важную роль в костном ремоделировании играют эстрогенные гормоны, нельзя не отметить влияние кверцетина и его производных на этот процесс при ОП. Так, гликозид кверцетина рутин сопоставимо с эстрогенными гормонами в культуре ОБ-подобных клеток SAOS-2 индуцировал экспрессию связанных с остеогенезом и оссификацией маркеров. А длительное введение кверцетина повышало минеральную плотность костной ткани (BMD) и улучшало биохимические свойства костей у крыс с менопаузальным ОП, вызванным овариоэктомией (OVX) [12, 13]. Другой дериват кверцетина гиперозид дозозависимо ослаблял развитие ОП у OVX-мышей, ингибируя дифференцировку ОС, посредством воздействия на ESR. Одновременно зафиксировано увеличение BMD и улучшение микроструктуры кости [17]. Это указывает на вклад взаимодействия с ESR в механизм остеопротективного действия кверцетина. Предположение подтверждается тем, что стимулированный кверцетином остеогенез нивелировался ингибитором ESR ICI 182.780 [18].

Большая часть сведений относительно остеогенных эффектов кемпферола касается его благоприятного влияния на остеобластогенез. *In vitro* флавонол на остеобластной клеточной линии SaOS-2 человека активировал сигнальный путь Wnt/ β -катенин, что привело к индукции остеогенеза [11]. При использовании BMSC, взятых у крыс с OVX, кемпферол усиливал остеогенную дифференцировку клеток и повышал экспрессию маркеров остеобластогенеза [19, 20]. В другом исследовании на клетках BMSC этот флавоноид стимулировал образование ОБ, одновременно ингибируя дифференцировку адипоцитов. Аналогичный эффект зарегистрирован и на активированных калъвариальных преостеобластных клетках M3T3 крыс. При этом кемпферол одновременно ингибировал активность провоспалительных и остеокластогенных цитокинов, а также ядерную транслокацию NF- κ B [11]. Кроме того, *in vitro* кемпферол проявлял антагонизм с глюкокортикоидными гормонами, уменьшавшими образование маркеров остеобластогенеза [13].

Эксперименты *in vivo* на OVX-крысах подтвердили влияние кемпферола на остеогенез, облегчая течение экспериментального ОП. Его введение таким животным существенно облегчало нарушение костной структуры, обусловленное OVX [21]. Одни авторы связывают подобный эффект со стимулирующим воздействием на протеинкиназу mTOR [19], другие – с ингибированием экспрессии miR-10a-3p и повышением CXCL12 [20]. Вполне возможно, что в механизм активации остеобластогенеза вовлечена способность кемпферола активировать сигнальные пути ERK, p38 и JNK, а также ESR. По крайней мере, в целом ряде экспериментов стимуляция пролиферации ОБ нивелировалась у OVX-животных применением ингибиторов сигнального пути ERK и эстрогенных рецепторов [11].

Что касается воздействия кемпферола на остеокластогенез, в экспериментах с использованием клеточных культур кемпферол ингибировал индуцированную RANKL дифференцировку клеток RAW264.7 в ОС за счет подавления активности остеокластогенных факторов TRAF-6, NFAT-c1 и c-Fos [11]. *In vivo* подавление кемпферолом активности оси FGFR3-RSK2 обусловило угнетение остеокластогенеза, что и обеспечило развитие благоприятного эффекта у мышей с CIA (артритом, индуцированным коллагеном) [22]. Отметим также исследование, продемонстрировавшее уменьшение потери костной массы у крыс с экспериментальным ОП при совместном применении кемпферола и метформина. Обнаружено, что комбинация повышала экспрессию маркеров остеобластогенеза и оптимизировала

ремоделирование костей, а также повышала экспрессию факторов, обеспечивавших ангиогенез в длинных трубчатых костях OVX-крыс [23].

Интерес привлекает и пренилированный гликозид кемпферола икариин. Этот интерес объясняется тем, что прениловые группы способствуют более сильной адгезии флавоноидов с клеточными мембранами и повышают их липофильность [24]. Исследования *in vitro* на клеточных культурах BMSC и MC3T3-E1 четко показали активацию икарином дифференцировку и пролиферацию ОБ с повышением уровня остеогенных маркеров [12, 25]. Выявленный эффект был обусловлен стимуляцией сигнальных путей Wnt/ β -катенин, ERK, p38, JNK и осуществлялся, в том числе, за счет ингибирования адипогенеза [11, 13]. Высказано также предположение, что икариин способствовал дифференцировке ОБ посредством активации фактора транскрипции STAT3, который, в свою очередь, связывался с промотором гена, кодирующего остеокальцин [26]. Показано также, что икариин повышает жизнеспособность ОБ за счет антиоксидантного эффекта, ингибируя образование активных форм кислорода и ослабляя митохондриальную дисфункцию, вызванную перегрузкой железом. С этими данными согласуются результаты обнаруженного у икариина протективного действия в отношении ОБ, подвергшихся воздействию окислительного стресса, инициированного гипоксией [11].

Выяснилось также, что этот флавоноид ингибирует остеокластогенез. На клетках RAW264.7 он препятствовал его активации, индуцируемой добавлением RANKL, скорее всего за счет угнетения сигнальных путей, инициируемых NF- κ B и MAPK [27]. Этот же механизм, очевидно, способствовал ингибированию икарином целого ряда провоспалительных факторов [11]. Отметим также предполагаемую проостеогенную роль этого флавонола за счет стимуляции ESR у овариоэктомированных животных [13]. Противоостеопорозное и противовоспалительное действие икариина подтвердилось и в условиях экспериментального артрита [28, 29]. Поэтому не удивительно, что икариин в течение нескольких столетий используется в китайской фитотерапии в качестве средства, обладающего свойством «укрепления костей». А приведенные данные позволили высказать уверенность в необходимости дальнейшего доклинического изучения флавоноида [11, 30].

Благоприятное влияние на остеогенез обнаружено и у флавонола мирицетина. *In vitro* и *in vivo* он проявил способность активировать пролиферацию ОБ, а у мышей с CIA уменьшал гистопатологические изменения конечностей, ас-

социированные с артритом [31]. В клеточных культурах MC3T3-E1, BMSC, фетальных остеобластов FOB и линии MG-63 остеосаркомы человека мирицетин повышал дифференцировку ОБ, уровень остеогенных маркеров, содержание коллагена, отложение кальция, активируя сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Кроме того, на клетках MC3T3-E1 он проявил антагонизм с дексаметазоном, известным ингибитором остеогенеза и матриксной минерализации. Зафиксирован и анти-остеокластный эффект мирицетина. Флавонол ослаблял образование индуцированных RANKL провоспалительных цитокинов и активность MMP. По-видимому, эффект мирицетина ассоциирован с подавлением активности провоспалительных сигнальных путей и активацией противовоспалительного каскада Nrf2/HO-1.

Отметим и сведения, согласно которым остеопротективный эффект мирицетина связан с его антиоксидантным действием. Подобная активность показана и у близкого флавонола мирицитрина, ослаблявшего действие H_2O_2 на клетки BMSC и благоприятно влиявшего на остеогенез у овариоэктомированных мышей в условиях окислительного стресса [11, 13].

Флавоны

На культуре мезенхимальных стволовых клеток и стволовых клеток пульпы зуба человека (hMSC и hDPSC соответственно) флавоноид апигенин стимулировал их минерализацию, активность остеогенного маркера ALP и дифференцировку в ОБ. Установлено, что апигенин увеличивал экспрессию мРНК остеогенных маркеров, активируя сигнальные пути JNK и p38 MAPK [32, 33]. Флавоноид также усиливал дифференцировку hBMSC, полученных от пожилых пациенток, и пролиферацию ОБ из верхней челюсти человека [34, 35]. По-видимому, активация остеогенной дифференцировки связана с противовоспалительным действием, которое апигенин продемонстрировал на клетках hMSC, ингибируя инфламмасому NLRP3 и экспрессию провоспалительных цитокинов [36]. А в преosteобластах MC3T3-E1 апигенин усиливал дифференцировку ОБ и ингибировал выработку цитокинов, участвующих в костной резорбции. При этом активация дифференцировки ОБ *in vitro* сочеталась с выраженным антиоксидантным эффектом [37]. Кроме того, апигенин ингибировал опосредованную RANKL дифференцировку ОС и резорбцию кости, угнетал индуцированную продукцию остеокластогенных цитокинов и дифференцировку ОС в клетках RAW264.7 за счет снижения содержания RANKL [38]. Эксперименты на моделях *in vivo* подтвердили влияние апигенина на костное remodelирование. У мышей с

CIA он подавлял остеокластогенез, ингибируя систему RANKL-OPG [39], а введение флавоноида OVX-мышам уменьшало потери трабекулярной массы бедренной кости [40]. Кроме того, апигенин обеспечивал более эффективную репарацию дефекта кальварияльной кости крысы [33].

В опытах на культуре MC3T3-E1 флавоноид лютеолин повышал жизнеспособность клеток и уменьшал их повреждение, вызываемое актиномицином А. Эффект предотвращался LY294002, ингибитором Akt, а лютеолин повышал фосфорилирование ингибируемых актиномицином А цитокинов. Был сделан вывод, согласно которому лютеолин защищает преosteобластные клетки от повреждения за счет улучшения функции митохондрий и активации сигнального пути PI3K/AKT/CREB [41]. Аналогичным образом лютеолин способствовал дифференцировке ОБ и ингибировал их апоптоз на модели первичного ОП, вызванного глюкокортикоидами в кальварияльных клетках новорожденных крыс. Авторы доказали, что это действие обусловлено повышением активности Sema3A/NRP1/Plexin A1; одного из важных сигнальных путей костного метаболизма [42]. На мышинных остеобластных клетках MC3T3 лютеолин повышал содержание остеогенных маркеров, дифференцировку и минерализацию клеток, угнетал их апоптоз и способствовал пролиферации путем ослабления окислительного стресса. Эффект реализовался через активацию сигнального пути Wnt/Lrp-5/ β -катенин [43].

И все же лишь влиянием на дифференцировку ОБ действие лютеолина, по-видимому, не ограничивается, а затрагивает и остеокластогенез. При использовании прекурсоров ОС макрофагов костного мозга и клеток RAW264.7 флавоноид подавлял образование ОС и обеспечиваемую зрелыми ОС костную резорбцию. Эффект был обусловлен ингибированием индуцируемого RANKL сигнального пути [44].

Выявленная активность лютеолина подтвердилась и на моделях ОП. В уже цитированном исследовании [43] лютеолин у самок крыс с индуцированным дексаметазоном ОП значительно повышал трабекулярный индекс, BMD и BMC бедренной кости, а также оптимизировал микроархитектуру костной ткани. Экспрессия остеогенных маркеров ОБ увеличивалась, как и активность антиоксидантных ферментов в сыворотке, а показатели апоптоза значительно снижались [43]. В другой работе лютеолин у самок мышей с индуцированным OVX ОП уменьшал потерю костной ткани параллельно с ослаблением окислительного стресса и митохондриальной дисфункции. Авторы связывают полученный результат с угнетением пироптоза вследствие повы-

нения активности оси PI3K/Akt за счет стимуляции фосфорилирования белков этого сигнального пути [45]. Отметим и сведения, согласно которым лютеолозид, 7-О-гликозид лютеолина, *in vitro* ингибировал остеокластогенез в стимулированных BMSC. При этом наблюдалось дозозависимое подавление маркеров остеокластогенеза, обусловленное ингибированием сигнальных путей NF-κB и MAPK [46].

Проанализируем и сведения относительно влияния флавонов байкалина и байкалеина на костное ремоделирование. На клеточной линии преостеобластов MC3T3-E1 оба флавоноида усиливали дифференцировку ОБ, повышали их жизнеспособность и активность [47–49]. В одном случае байкалеин активировал ALP и повышал экспрессию маркеров дифференцировки ОБ. По мнению авторов, обнаруженный эффект был обусловлен стимуляцией сигнального пути mTORC1, обеспечивающего остеобластогенез [48]. В другом случае аналогичный эффект байкалина зависел от активации сигнальных путей Wnt/β-катенин и MEK/ERK и, по-видимому, был ассоциирован с повышением экспрессии микроРНК-217 (miR-217). По крайней мере, подавление miR-217 нивелировало влияние байкалина на ОБ [49]. А недавно подтверждено, что стимуляция байкалином остеогенной дифференцировки стволовых клеток *in vitro* происходит благодаря активации канонического сигнального пути Wnt/β-катенин [13]. Продemonстрировано также, что байкалеин ингибирует остеокластогенез. На культуре RAW264.7 макрофагов мышей флавоин ингибировал образование индуцируемых RANKL многоядерных ОС, экспрессию генов, связанных с формированием ОС, и активацию сигнальных молекул, обеспечивающих дифференцировку и функционирование этих клеток [50].

Ряд интересных данных получен при изучении действия байкалеина в условиях моделирования ОП. Флавоин подавлял сигнальный путь PI3K-Akt с последующим повышением экспрессии маркеров костного обмена и показателей минерализации внеклеточного матрикса, угнетая развитие клеточной модели ОП, индуцируемого *in vitro* глюкокортикоидами [51]. Облегчение ОП под влиянием байкалеина наблюдалось и *in vivo*, когда его введение самкам крыс с остеопенией, вызванной OVX, повышало минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков и большеберцовой кости [52].

Обнаружено также благоприятное воздействие флавоина хризина на костный гомеостаз в условиях вторичного ОП. Будучи добавленным к клеткам BMSC, помещенным в среду с высоким содержанием глюкозы, хризин повышал их

жизнеспособность и способствовал остеогенной дифференцировке, одновременно ослабляя воздействие окислительного стресса [53]. Авторы связывают действие флавоина с его способностью активировать сигнальный путь PI3K/Akt/Nrf2, поскольку ингибирование последнего ослабляло эффект хризина. В условиях вторичного ОП, индуцированного у крыс ретиноевой кислотой, хризин повышал минеральную плотность костной ткани, оптимизировал ее минеральное содержание, маркеры костного оборота, параметры костной геометрии параллельно с уменьшением представленности воспалительных факторов и ослаблением окислительного стресса [54]. А на модели кальвариального остеолита, индуцированного у мышей введением частиц титана, хризин ингибировал костную резорбцию за счет прямого угнетения дифференцировки и функции ОС в результате подавления активности зависимых от RANKL сигнальных путей [55].

Флаваноны

Сегодня не подлежит сомнению, что противовоспалительная, антиоксидантная и иммуномодулирующая активность гесперетина связана с процессами остеогенеза. *In vitro* гесперидин, неогесперидин и гесперетин, добавленные к преостеобластным клеткам MC3T3-E1, увеличивали образование остеогенных маркеров. Следовательно, флавоноиды активируют опосредованное ОБ образование костной ткани [56]. Сходное действие имело место при обработке гесперидином здоровых альвеолярных ОБ человека. Повышалась активность ALP, экспрессия мРНК маркеров остеогенеза, а также сигнального пути Wnt/β-катенин [57]. Последний эффект нивелировался на фоне применения DKK-1, ингибитора упомянутого пути. *In vivo* гесперидин в сочетании с BMP2 обеспечивал более интенсивное формирование кости, чем один BMP2. Кроме того, гесперидин способствовал образованию новой ткани не только за счет усиления дифференцировки ОБ, но и стимулируя организацию костного матрикса [58].

Появились также сведения об антагонизме с глюкокортикоидами в отношении остеобластогенеза. В культуре клеток BMSC, предварительно обработанной дексаметазоном, гесперетин повышал активность ALP и стимулировал экспрессию мРНК белков, обеспечивающих остеогенез, путем активации сигнального пути ERK. И лишь ингибитор ERK U0126 сводил на нет эффект гесперетина [59]. Применяя принципы сетевой фармакологии, удалось спрогнозировать мишени и сигнальные пути, с помощью которых гесперидин может препятствовать развитию ОП. Так, на

основании результатов молекулярного докинга и моделирования приведены доказательства стабильного связывания гесперидина с ESR1. Это предполагает, что взаимодействие с ESR может вносить вклад в механизм антиостеопорозного эффекта флавоноида [60]. Также высказано предположение о возможности частичного нивелирования гесперидином ингибирующего влияния дексаметазона на процесс остеогенной дифференцировки. Предположительно эффект обусловлен подавлением активации сигнального пути p53 [61].

Интересно, что на модели ОП у OVX-мышей гесперидин одновременно уменьшал потерю костной массы и снижал уровень холестерина в сыворотке крови и печени. Это позволило предположить, что флавоноид может действовать на кости по тому же механизму, что и статины [62]. Отметим и данные, полученные при использовании гесперидина для лечения экспериментального ОП, развивающегося у животных на фоне сахарного диабета первого типа. В условиях дегенерации ОБ и остецитов, снижения содержания коллагеновых волокон и маркеров костного оборота при моделировании заболевания введением стрептозотоцина у молодых крыс применение гесперидина совместно с инсулином обусловило улучшение гистологических и морфометрических показателей костной ткани, существенно превосходящее эффективность одного инсулина [63].

Опубликован и ряд исследований, касающихся терапевтической эффективности нарингина и его гликозилированных производных с идентификацией предполагаемых мишеней в отношении костного гомеостаза [64–66]. *In vitro* показано, что нарингин и нарингенин способствовали пролиферации, минерализации и остеогенной дифференцировке кальvariальных ОБ, BMSC и стволовых клеток периодонтальной связки человека, на что указывает выявленное повышение экспрессии соответствующих маркеров остеобластогенеза [66, 67]. Показано также, что нарингин усиливал пролиферативную активность преостеобластных клеток MC3T3-E1 и способствовал дифференцировке ОБ, о чем свидетельствовало повышение активности ALP. Это позволило сделать вывод о способности нарингинов прямо индуцировать процесс остеогенной дифференцировки [67]. Повидимому, стимулирующее влияние на остеобластогенез и функцию ОБ обусловлено активацией сигнальных путей MAPK, PI3K/AKT и, возможно, CXCR4/SDF-1. Указанные каскады через фосфорилирование и транскрипцию обеспечивают зависимый от RUNX2 и BMP2 процесс созревания и функциональную активность ОБ [66, 67].

В то же время получены сведения о подавлении нарингином остеокластогенеза [68]. На культуре макрофагов костного мозга, обработанной клеточным супернатантом, содержащим нарингенин, заметно уменьшалось количество многоядерных ОС, снижалась площадь резорбционных ямок кости и экспрессия маркеров остеокластогенеза [69]. Сходный эффект был обусловлен ингибирующим воздействием на NF-κB. При этом фиксировалось угнетение нарингинами биомаркеров остеокластогенеза [68–70]. Предполагается, что эти флаваноны ингибируют индуцируемую цитокинами RANKL и M-CSF экспрессию маркеров дифференцировки ОС [66].

Как уже упоминалось, моделирование костной ткани тесно связано с уровнем свободнорадикального окисления. Так, нарингенин, вводимый самкам крыс с ОП, индуцированным с помощью ретиноевой кислоты, улучшал качество костей и ослаблял их резорбцию параллельно с проявлением выраженного антиоксидантного эффекта. Известно, что ретиноевая кислота вызывает ОП и костную деградацию у животных, в том числе посредством активации ОС [71]. Подобный результат в отношении ОС получен при введении нарингенина мышам с артритом, вызванным зимозаном [72]. Аберрации в клетках костного мозга мышей, индуцированные радиацией, подавлялись нарингином путем захвата свободных радикалов [73].

Обсуждая действие флаванонов на остеогенез, нельзя не упомянуть об их влиянии на эстрогенную регуляцию этого процесса. *In vitro* нарингин повышал жизнеспособность и пролиферацию преостеобластных клеток MC3T3-E1 вследствие усиления транслокации ESRα в ядро клетки. А специфический ингибитор этих рецепторов метилпиперидинопиразол у мышей нивелировал стимулированную нарингином экспрессию ESRα, как и ALP, подавляя тем самым заживление костного повреждения и усиливая потерю костной массы [74]. В исследованиях на самках крыс с ОП, индуцированным OVX, длительное введение нарингенина улучшало микроархитектуру трабекулярных костей и оптимизировало их минеральный состав [66].

Таким образом, влияние нарингина и его производных направлено на оптимизацию костного ремоделирования и зависит, с одной стороны, от активации пролиферации и дифференцировки ОБ, а с другой стороны – от ингибирования остеокластогенеза.

Флаван-3-олы

Среди катехинов, влияющих на ОП, наибольшее число сведений касается эпигаллокатехин-

3-галлата (EGCG). Факт активации остеогенеза через повышение дифференцировки ОБ убедительно зафиксирован на клетках BMSC, о чем свидетельствовала повышенная экспрессия маркеров остеобластогенеза [75]. К клеткам дедифференцированного жира человека, в части которых присутствовал дексаметазон, добавляли EGCG и исследовали процесс остеогенной дифференцировки. В среде без дексаметазона EGCG эффективно повышал экспрессию мРНК коллагена I типа и RUNX2, способствуя большей выраженности минерализации, в отличие от клеток, содержащих глюкокортикоид [76]. А в клеточной культуре MC3T3-E1 тот же EGCG значительно увеличивал стимулированное простагландином $F_{2\alpha}$ высвобождение белка OPG и уровень экспрессии его мРНК. В результате этого известное соотношение RANKL/OPG существенно снижалось, что указывает на преобладание остеобластогенеза [77]. Другой катехин эпиафзелехин в клетках MC3T3-E1 повышал пролиферацию клеток, индуцировал дифференцировку ОБ, активность ALP, содержание коллагена внеклеточного матрикса, а также мРНК RUNX2 [78].

Выяснилось также, что катехины существенно влияют и на остеокластогенез. *In vitro* флаван-3-олы подавляли дифференцировку прекурсорных остеокластных клеток и пролиферацию ОС [31, 79]. По-видимому, этот эффект обусловлен ингибированием катехинами индуцируемой RANKL активации фактора транскрипции NFATc1 с сопутствующей стимуляцией гена *c-Fos*, что обеспечивает пролиферацию и дифференцировку ОС [75, 79]. Не исключено, что это ведет к подавлению экспрессии мРНК, связанных с остеокластогенезом белковых молекул. Показано также, что EGCG через угнетение синтеза *c-Fos* ингибирует экспрессию MCP-1 в ОБ и их прекурсорах, что приводит к нарушению дифференцировки и активности ОС.

Антоцианидины

Исследований, касающихся влияния данной группы флавоноидов на костный метаболизм, очень немного. В работах упоминаются в основном цианидин, дельфинидин и мальвидин [12]. Причем результаты не всегда однозначны и порой противоречат друг другу. И все же, думается, пока не следует отказываться от изучения влияния антоцианидов на костное здоровье, а существенно расширить объем исследований.

Воздействие цианидина-3-гликозида на ОБ в культуре кальvariальных клеток показало, что он повышал дифференцировку ОБ и увеличивал образование матрикса. Что касается влияния на остеокластогенез, тот же антоцианидин прямо

ингибировал дифференцировку и функцию ОС. Угнетению остеокластогенеза сопутствовала активация дифференцировки ОБ, что сопровождалось снижением отношения RANKL/OPG [80]. В культуре BMSC мальвидин повышал дифференцировку ОБ, увеличивая экспрессию RUNX2 и BMP2. Дельфинидин же в основном ингибировал адипогенез, а также, подобно цианидину, стимулировал образование хондроцитов [81]. Однако в другом исследовании дельфинидин заметно ингибировал дифференцировку клеток RAW264.7 в ОС. А в экспериментах *in vivo* этот флавоноид предотвращал потерю костной массы у мышей с ОП, при этом зафиксировано снижение экспрессии основных транскрипционных факторов остеокластогенеза [82]. Позднее в этой же лаборатории доказано, что петунидин, метилированный дериват дельфинидина, значительно ингибировал остеокластогенез *in vitro* на клетках RAW264.7 и стимулировал образование минерализованного матрикса и экспрессию маркеров остеобластогенеза на клеточной культуре MC3T3-E1. При введении же мышам с индуцированной RANKL остеопенией петунидин благоприятно влиял на показатели костной массы и увеличивал размеры ОБ, располагающихся вдоль поверхности кости [83].

Как бы то ни было, несмотря на недостаточное количество исследований, следует с определенным оптимизмом отнестись к недавнему исследованию китайских авторов, проследивших связь антоцианидинов с содержанием минеральных веществ и минеральной плотностью костной ткани у 452 детей возраста 6–9 лет. Оказалось, что более высокое потребление с пищей цианидина (но не дельфинидина) достоверно улучшало показатели костного здоровья, увеличивая показатели BMC и BMD в разных отделах скелета [84].

Изофлавоны

Кроме традиционных для флавоноидов фармакологических свойств, нельзя не обратить внимание на их эстрогенную активность. Будучи так называемыми фитоэстрогенами, изофлавоны, стимулируя ESR, не только облегчают постменопаузальные нарушения у женщин, но и оказывают существенное воздействие на метаболизм липидов и костный гомеостаз [85, 86]. Наибольший интерес для нас представляют данные, касающиеся таких изофлавонов, как генистеин, даидзеин, формонетин и пуэарарин.

Без сомнения, важное значение для клинического применения играет положительное влияние генистеина на процесс ремоделирования костной ткани и развитие ОП. *In vitro* генистеин оптимизировал нарушенный баланс между ОБ и ОС в сторону преобладания активности ОБ. В пре-

остеобластных клетках MC3T3-E1 и в ОБ кальvariальных клеток крысы он изменял уровень экспрессии генов, связанных с пролиферацией, дифференцировкой и миграцией клеток, а также с воспалительной реакцией. При этом регистрировалось повышение роли генов, играющих роль в функционировании ОБ, через увеличение экспрессии связанных с ОБ маркеров. Также зафиксирован рост экспрессии мРНК и уровня белка ESR α вследствие активации сигнального пути MAPK/NF- κ B/AP-1 [87, 88]. В других исследованиях генистеин существенно активировал трансформацию BMSC в ОБ за счет параллельного уменьшения образования адипоцитов с последующим усилением миграции ОБ в костную ткань. Эффект был обусловлен активацией сигнальных путей p38 MAPK/RUNX2, NO/cGMP, ERK, PI3K [11, 89].

Выяснилось также, что генистеин оказывает ингибирующее влияние на остеокластогенез. В концентрации 10^{-7} М он подавлял зависимое от гена TRAP образование ОС, уменьшал зону резорбции кости и нивелировал проosteокластный эффект ингибитора ESR ICI 182.780. Кроме того, в культуре активированных клеток RAW264.7 генистеин угнетал сигнальный путь NF- κ B с вовлечением транскрипционного фактора NFATc1 и экспрессии ядерного фактора c-Fos, необходимых для образования активных ОС и обеспечения их функции [90].

Нельзя не отметить и важную роль в костном ремоделировании эстрогенных свойств генистеина. Его структурное сходство с эстрадиолом-17 β позволяет оказывать остеогенный эффект через взаимодействие с ESR. Еще в ранних экспериментах на OVX-крысах у генистеина выявлена тенденция более эффективно поддерживать костную массу по сравнению с контрольными животными и крысами, получавшими конъюгированный эстроген. А при воздействии на клетки нижней челюсти крыс этот флавоноид увеличивал образование субхондральной кости наряду с подавлением костной резорбции. Предположительно, эффект был связан с воздействием генистеина на ER β рецепторы [11]. На взаимодействие генистеина с ESR в процессе активации остеобластогенеза указывают и другие авторы. Тем более что отмеченный эффект изофлавона нивелировался антагонистом эстрогенных рецепторов ICI 182780 [89]. Отметим и применение генистеина на модели ОП, развивающегося в результате двусторонней орхидэктомии у самцов крыс: введение генистеина крысам с удаленными яичками проявило протективный эффект в отношении трабекулярной кости благодаря стимуляции ESR [91].

Добавление даидзеина к культуре первичных ОБ от новорожденных крыс увеличивало их жизнеспособность, активность и способность синтезировать остеокальцин, являющийся маркером дифференцировки этих клеток. Кроме того, даидзеин в 5–7 раз увеличивал экспрессию мРНК и синтез белка BMP-2, определяющего фенотип зрелых ОБ. Способность даидзеина усиливать пролиферацию и дифференцировку ОБ *in vitro* зафиксирована и в других исследованиях. При этом увеличение остеогенных маркеров было обусловлено активацией сигнальных путей MEK/ERK, PI3K/Akt и BMP [13].

Что касается остеокластогенеза, установлено, что даидзеин в клетках RAW264.7 дозозависимо снижал индуцированный ФНО- α уровень экспрессии регуляторов дифференцировки ОС [92]. А в преosteобластных клетках MC3T3-E1 даидзеин ингибировал дифференцировку ОС за счет уменьшения продукции RANKL и повышения OPG, в результате чего наблюдалось существенное снижение соотношения RANKL/OPG [93].

В экспериментах *in vivo* даидзеин защищал самок мышей от развития CIA, в том числе за счет ингибирования пути NF- κ B и NFATc1/c-Fos, снижая тем самым активность ОС. Подчеркнем, что даидзеин при этом не только значительно ингибировал TRAP-позитивное образование ОС и уменьшал зону костной резорбции, но и нивелировал действие эстрогенного ингибитора ICI 182.780, оказывающего проosteокластный эффект [92]. Это подтверждает мнение, что даидзеин, являясь фитоэстрогеном, воздействует на процесс костного ремоделирования, в том числе за счет взаимодействия с ESR. Так, в ОБ свиней эффект даидзеина, повышавшего ядерный уровень остеогенного транскрипционного фактора RUNX2, блокировался тем же ингибитором ESR [94]. И все же лишь этим механизмом действие даидзеина, очевидно, не ограничивается. На это указывают следующие факты. На модели постменопаузального ОП у OVX-крыс введение даидзеина приостанавливало потерю массы костной ткани без изменения активности миометрия. С одной стороны, это доказывает, что изофлавоны не оказывают неблагоприятного влияния на матку, а с другой стороны, указывает на наличие дополнительного эффекта, не связанного с ESR. Об этом же говорит и тот факт, что введение даидзеина OVX-мышам существенно снижало активированную Т-клетками продукцию свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, участвующих, как известно, в остеокластогенезе [11].

Анализ литературы, касающейся благоприятного эффекта изофлавона формонетина, в зна-

чительной степени касается его остеопротективных свойств. При изучении антиостеокластной активности формонетина показано, что этот изофлавоон заметно ингибировал индуцированную RANKL дифференцировку ОС, регулируя экспрессию OPG и RANKL в макрофагах, полученных из костного мозга и совместно культивируемых с ОБ. При этом наблюдалось угнетение активности индуцируемых RANKL провоспалительных цитокинов и внутриклеточных сигнальных путей, активируемых NF-κB. Одновременно формонетин подавлял ключевые факторы транскрипции остеокластогенеза, что потенциально должно было обеспечить угнетение процесса костной резорбции [95]. Нельзя не отметить и фитоэстрогенные свойства формонетина, вносящие вклад в реализацию его влияния на костный гомеостаз. В экспериментах на OVX-мышцах с остеопенией изофлавоон вызывал репарацию костного дефекта и способствовал регенерации кости, увеличивая экспрессию остеогенных маркеров. Сходным образом формонетин оказывал терапевтический эффект в отношении ОП у постменопаузальных самок крыс [13].

Следует отметить и появившиеся сведения, указывающие, что остеопротективные свойства формонетина реализуются на фоне подавления (а возможно, и за счет) адипогенеза. Так, *in vitro* с использованием преадипоцитов 3T3-L1 формонетин ограничивал дифференцировку зрелых жировых клеток посредством угнетения транскрипционных факторов адипогенеза и одновременно активировал сигнальный путь Wnt/β-катенин, обеспечивающий остеогенез [95]. Авторы подтвердили полученные результаты *in vivo* на мышцах с ожирением: формонетин наряду с коррекцией дислипидемии улучшал состояние трабекулярной кости, увеличивал образова-

ние костной ткани и уменьшал резорбцию кости. Поэтому не вызывает удивления способность формонетина стимулировать репарацию переломов костей. У крыс флавоноид ускорял процесс заживления, индуцируя дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в месте перелома через 7 дней, а через 14 дней была зафиксирована существенная стимуляция маркеров остеогенеза. Одновременно формонетин активировал ангиогенез в месте перелома, стимулируя экспрессию факторов роста сосудов [95].

При добавлении изофлавона пуэарина к культуре кальвараальных клеток крыс происходила активация пролиферации ОБ, о чем свидетельствовало увеличение содержания маркеров остеобластогенеза, по-видимому, за счет активации сигнального пути PI3K/AKT. В то же время при ОП у OVX-мышей пуэарин подавлял остеокластогенез за счет ингибирования зависимого от TRAF6/ROS-сигнального пути MAPK/NF-κB [11].

Приведенная сводная таблица представляет собой попытку систематизировать экспериментальные данные, полученные в результате изучения влияния флавоноидов на процесс остеогенеза.

Подводя итоги обзора, резюмируем, что флавоноиды следует рассматривать как весьма перспективные и многообещающие природные соединения при лечении заболеваний, связанных с нарушениями костной ткани. Их протективное действие, препятствующее патологической потере кости, обусловлено, прежде всего, активацией формирования новой костной ткани путем стимуляции пролиферации и дифференцировки остеобластов, а также ослаблением процесса резорбции кости за счет угнетения остеокластогенеза. Особый интерес в контексте рассматриваемой проблемы вызывают такие флавоноиды, как кверцетин и его производные, кемпферол,

Влияние флавоноидов на остеогенез в эксперименте

Effect of flavonoids on osteogenesis in an experiment

Флавоноид	Эксперименты <i>in vitro</i>		Эксперименты <i>in vivo</i>	Источник
	Остеобластогенез	Остеокластогенез		
1	2	3	4	5
Флавонолы Кверцетин Кемпферол Икариин Мирицетин	Клеточные культуры: MC3T3-E1, M3T3, BMSC, SaOS-2. Стимулируют дифференцировку ОБ, повышая экспрессию маркеров остеобластогенеза, за счет активации сигнальных путей Wnt/β-катенин, ERK, MAPK p38, JNK, ESR. Ингибируют NF-κB	Клеточная культура RAW264.7. Угнетают активность RANKL и MMP, подавляя образование маркеров остеокластогенеза TRAF-6, NFAT-c1, c-Fos	У мышей и крыс с ОП, индуцированным OVX, повышают BMD и биохимические свойства костной ткани посредством взаимодействия с ESR	[11–31]

1	2	3	4	5
Флавоны Апигенин Лютеолин Байкалин Байкалеин Хризин	Клеточные культуры: MC3T3-E1, M3T3, BMSC, hMSC, hDPSC, hBMSC. Стимулируют дифференцировку ОБ и ингибируют их апоптоз. Увеличивают экспрессию остеогенных маркеров, активируя сигнальные пути Wnt/ β -катенин, ERK, MAPK p38, JNK, ESR, PI3K/Akt/CREB. Ингибируют инфламмасому NLRP3 и экспрессию провоспалительных цитокинов	Клеточная культура RAW264.7. Ингибируют дифференцировку ОС, опосредованную RANKL. Подавляют резорбцию костной ткани	У OVX-крыс повышают BMD поясничных позвонков и большеберцовой кости. В условиях экспериментального ОП оптимизируют минеральное содержание костной ткани параллельно с подавлением окислительного стресса	[32–55]
Флаваноны Гесперидин Нарингин Нарингенин	Клеточные культуры: MC3T3-E1, макрофаги костного мозга, BMSC. Активируют формирование костной ткани, стимулируя дифференцировку ОБ. Повышают образование остеогенных маркеров через активацию сигнальных путей Wnt/ β -катенин, MAPK p38, ESR, PI3K/Akt. Проявляют антагонизм с глюкокортикоидами	Клеточная культура макрофагов костного мозга. Ингибируют индуцируемую цитокинами RANKL и M-CSF экспрессию маркеров дифференцировки ОС и маркеров остеокластогенеза	Снижают потерю костной ткани у OVX-мышей. У мышей с ОП, индуцированным ретиновой кислотой и зимозаном, угнетают биохимические показатели кости, подавляя ее резорбцию	[56–74]
Флаван-3-олы EGCG Эпиафзелехин	Клеточные культуры: BMSC, дедифференцированного жира человека, MC3T3-E1. Активирует экспрессию маркеров остеобластогенеза коллагена I типа и RUNX2, обеспечивая повышение дифференцировки ОБ	Культуры прекурсоров ОС, моноклеарные клетки периферической крови человека. Подавляют дифференцировку прекурсорных остеокластных клеток через ингибирование индуцированной RANKL активации NFATc1 и c-Fos	У OVX-мышей и крыс, мышей с CIA защищают от потери костной ткани, облегчают симптоматику ОП, улучшают минеральную плотность и citoархитектонику костей	[31, 75–79]
Антоцианидины Цианидин Мальвидин Дельфинидин	Клеточные культуры: BMSC, MC3T3-E1, кальвариальные клетки. Активируют дифференцировку ОБ, увеличивая экспрессию RUNX2 и BMP2. Стимулируют образование минерализованного матрикса	Клеточная культура RAW264.7. Угнетают остеокластогенез, прямо ингибируя дифференцировку и функцию ОС	У мышей с ОП предотвращают потерю костной массы посредством снижения экспрессии транскрипционных факторов остеокластогенеза	[12, 80–84]
Изофлавоны Генистеин Даидзеин Формононетин Пуэрарин	Клеточные культуры: MC3T3-E1, 3T3-L1, BMSC, кальвариальные клетки. Активируют дифференцировку ОБ, повышая их количество и функциональную активность. Стимулируют сигнальные пути p38 MAPK/RUNX2, MEK/ERK, PI3K/Akt. Увеличивают экспрессию mPHK и уровень белка ESR	Клеточная культура RAW264.7, макрофаги из костного мозга. Подавляют индуцируемое RANKL образование ОС, уменьшают зону резорбции кости, нивелируют эффект ингибитора эстрогенных рецепторов, угнетают сигнальный путь NF- κ B с вовлечением NFATc1 и c-Fos	На различных моделях ОП обеспечивают сохранение костной массы, подавляя резорбцию. Ускоряют репарацию переломов костей у животных. Доказывают участие в костном ремоделировании взаимодействия с рецепторами ESR	[11, 13, 85–96]

лютеолин, байкалин (байкалеин), гесперидин, нарингенин, EGCG, генистеин, даидзеин. Наиболее привлекательным в их действии, выявленном в экспериментах *in vitro* и на экспериментальных моделях, является наличие выраженного антиоксидантного и противовоспалительного эффектов, позволяющих благоприятно воздействовать на развитие окислительного стресса и воспалительной реакции, часто сопутствующих развивающемуся ОП. Положительное влияние на остеогенез, по-видимому, оказывают и эстрогеноподобные свойства ряда флавоноидов. При этом важно отметить, что у подавляющего числа флавоноидов практически отсутствуют серьезные побочные эффекты, как правило, свойственные большинству синтетических лекарственных препаратов. Все это позволяет с оптимизмом и с определенной степенью уверенности ожидать активного клинического применения флавоноидов и/или препаратов, созданных на их основе, уже в ближайшей временной перспективе. Как полагают многие авторы, дальнейшие углубленные доклинические исследования должны ответить на многие вопросы, касающиеся механизмов действия флавоноидов, а также решить проблему их доступности [11–13, 96].

Список литературы / References

1. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. *Арх. внутр. мед.* 2018;8(2):100–110. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110
2. Nurullina G.M., Akhmadullina G.I. Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine.* 2018;8(2):100–110. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110
3. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Мирович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков И.С., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенез постменопаузального остеопороза. *Мед. вестн. Юга России.* 2020;11(2):6–18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
4. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov A.E., Rumyantseva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(2):6–18. [In Russian]. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
5. Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Эпигенетическая регуляция ремоделирования костной ткани и ее роль в патогенезе первичного остеопороза. *Вавил. ж. генетики и селекции.* 2023;27(4):401–410. doi: 10.18699/VJGB-23-48
6. Yalaev B.I., Khusainova R.I. Epigenetic regulation of bone remodeling and its role in the pathogenesis of primary osteoporosis. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2023;27(4):401–410. [In Russian]. doi: 10.18699/VJGB-23-48
7. Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-osteoclast communications and bone homeostasis. *Cells.* 2020;9(19):2073. doi: 10.3390/cells9092073
8. Yang R., Li J., Zhang J., Xue Q., Qin R., Wang R., Goltzman D., Miao D. 17 β -estradiol plays the anti-osteoporosis role via a novel ESR1-Keap1-Nrf2 axis-mediated stress response activation and Tmem119 up-regulation. *Free Radic. Biol. Med.* 2023;195:231–244. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.102
9. Li Q., Tian C., Liu X., Li D., Liu H. Anti-inflammatory and antioxidant traditional Chinese Medicine in treatment and prevention of osteoporosis. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1203767. doi: 10.3389/fphar.2023.1203767
10. Gu Z., Zhou G., Zhang X., Liang G., Xiao X., Dou Y. Research progress of plant medicine and Chinese herbal compounds in the treatment of rheumatoid arthritis combined with osteoporosis. *Front. Med. (Lausanne).* 2024;10:1288591. doi: 10.3389/fmed.2023.1288591
11. Zhou C., Shen S., Zhang M., Luo H., Zhang Y., Wu C., Zeng L., Ruan H. Mechanisms of action and synergetic formulas of plant-based natural compounds from traditional Chinese Medicine for managing osteoporosis: a literature review. *Front. Med. (Lausanne).* 2023;10:1235081. doi: 10.3389/fmed.2023.1235081
12. Cao G., Hu S.Q., Ning Y., Dou X., Ding C., Wang L., Wang Z., Sang X., Yang Q., Shi J., Hao M., Han X. Traditional Chinese medicine in osteoporosis: from pathogenesis to potential activity. *Front. Pharmacol.* 2024;15:1370900. doi: 10.3389/fphar.2024.1370900
13. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Фармакология флавоноидов. Барнаул, 2023. 178 с.
14. Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Pharmacology of flavonoids. Barnaul, 2023. 178 p. [In Russian].
15. Ramesh P., Jagadeesan R., Sekaran S., Dhanaasekaran A., Vimalraj S. Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodeling. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:779638. doi: 10.3389/fendo.2021.779638
16. Bellavia D., Dimarco E., Costa V., Carina V., de Luca A., Raimondi L., Fini M., Gentile C., Caradonna F., Giavaresi G. Flavonoids in bone erosive diseases: perspectives in osteoporosis treatments. *Trends Endocrinol. Metab.* 2021;32(2):76–94. doi: 10.1016/j.tem.2020.11.007
17. Sharma A.R., Lee Y.H., Bat-Ulzii A., Chatterjee S., Bhattacharya M., Chakraborty C., Lee S.S. Bioactivity, molecular mechanism, and targeted delivery

of flavonoids for bone loss. *Nutrients*. 2023;15(4):919. doi: 10.3390/nu15040919

14. Guan F., Wang Q., Bao T., Chao Y. Anti-rheumatic effect of quercetin and recent developments in nano formulation. *RSC Adv*. 2021;11(13):7280–7293. doi: 10.1039/d0ra08817j

15. Tang M., Zeng Y., Peng W., Xie X., Yang Y., Ji B., Li F. Pharmacological aspects of natural quercetin in rheumatoid arthritis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2022;16:2043–2053. doi: 10.2147/DDDT.S364759

16. Loukas A.T., Papadourakis M., Panagiotopoulos V., Zarnpala A., Chontzopoulou E., Christodoulou S., Katsila T., Zoumpoulakis P., Matsoukas M.T. Natural compounds for bone remodeling: a computational and experimental approach targeting bone metabolism-related proteins. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(9):5047. doi: 10.3390/ijms25095047

17. Wei Q., Ouyang M., Guo X., Fu X., Liu T., Luo Y., Tang H., Yang Y., Gao X., Mao H. Effect of hyperoside on osteoporosis in ovariectomized mice through estrogen receptor α /ITG β 3 signaling pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;977:176666. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176666

18. Pang X.G., Cong Y., Bao N.R., Li Y.G., Zhao J.N. Quercetin stimulates bone marrow mesenchymal stem cell differentiation through an estrogen receptor-mediated pathway. *Bio. Med. Res. Int.* 2018;2018:4178021. doi: 10.1155/2018/4178021

19. Zhao J., Wu J., Xu B., Yuan Z., Leng Y., Min J., Lan X., Luo J. Kaempferol promotes bone formation in part via the mTOR signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(6):5197–5207. doi: 10.3892/mmr.2019.10747

20. Liu H., Yi X., Tu S., Cheng C., Luo J. Kaempferol promotes BMSC osteogenic differentiation and improves osteoporosis by downregulation miR-10a-3p and upregulating CXCL12. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2021;520:111074. doi: 10.1016/j.mce.2020.111074

21. Nowak B., Matuszewska A., Nikodem A., Filipiak J., Landwójtowicz M., Sadanowicz E., Jędrzejuk D., Rzeszutko M., Zduniak K., Piasecki T., ... Szlag A. Oral administration of kaempferol inhibits bone loss in rat model of ovariectomy-induced osteopenia. *Pharmacol. Rep.* 2017;69(5):1113–1119. doi: 10.1016/j.pharep.2017.05.002

22. Lee C.J., Moon S.J., Jeong J.H., Lee S., Lee M.H., Yoo S.M., Lee H.S., Kang H.C., Lee J.Y., Lee W.S., ... Cho Y.Y. Kaempferol targeting on the fibroblast growth factor receptor 3-ribosomal S6 kinase 2 signaling axis prevents the development of rheumatoid arthritis. *Cell. Death Dis.* 2018;9(3):401. doi: 10.1038/s41419-018-0433-0

23. Zhang Z., Xu W., Zhang Z., Chen X., Jin H., Jiang N., Xu H. The bone-protective benefits of kaempferol combined with metformin by regulation of osteogenesis-angiogenesis coupling in OVX rats. *Biomed. Pharmacother.* 2024;173:116364. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116364

24. Kelepouri D., Mavropoulos A., Bogdanos D.P., Sakkas L.I. The role of flavonoids in inhibitory Th17 responses in inflammatory arthritis. *J. Immunol. Res.* 2018;2018:9324357. doi: 10.1155/2018/9324357

25. Huang Z., Cheng C., Cao B., Wang J., Wei H., Liu X., Han Y., Yang S., Wang X. Icaritin protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head of rats. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;47(2):694–706. doi: 10.1159/000490023

26. Xu H., Zhou S., Qu R., Yang Y., Gong Y., Hong Y., Jin A., Huang X., Dai Q., Jiang L. Icaritin prevents oestrogen deficiency-induced alveolar bone loss through promoting osteogenesis via STAT3. *Cell. Prolif.* 2020;53(2):e12743. doi: 10.1111/cpr.12743

27. Xu Q., Chen G., Liu X., Dai M., Zhang B. Icaritin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis via modulation of the NF-kappa B and MAPK signaling pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;508(3):902–906. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.201

28. Chi L., Gao W., Shu X., Lu X. A natural flavonoid glucoside, icaritin, regulates Th17 and alleviates rheumatoid arthritis in a murine model. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:392062. doi: 10.1155/2014/392062

29. Sun P., Liu Y., Deng X., Yu C., Dai N., Yuan X., Chen L., Yu S., Si W., Wang X., ... Pang H. An inhibitor of cathepsin K, icaritin suppresses cartilage and bone degradation in mice of collagen-induced arthritis. *Phytomedicine.* 2013;20(11):975–979. doi: 10.1016/j.phymed.2013.04.019

30. Xue L., Jiang Y., Han T., Zhang N., Qin L., Xin H., Zhang Q. Comparative proteomic and metabolomic analysis reveal the antiosteoporotic molecular mechanism of icaritin from *Epimedium brevicornu maxim.* *J. Ethnopharmacol.* 2016;192:370–381. doi: 10.1016/j.jep.2016.07.037

31. Hughes S.D., Ketheesan N., Haleagrahara N. The therapeutic potential of plant flavonoids on rheumatoid arthritis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57(17):3601–3613. doi: 10.1080/10408398.2016.1246413

32. Zhang X., Zhou C., Zha X., Xu Z., Li L., Liu Y., Xu L., Cui L., Xu D., Zhu B. Apigenin promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells through JNK and P38 MAPK pathways. *Mol. Cell. Biochem.* 2015;407(1-2):41–50. doi: 10.1007/s11010-015-2452-9

33. Lorusso F., Scarano A., Fulle S., Valbonetti L., Mancinelli R., di Filippo E.S. Effectiveness of apigenin, resveratrol, and curcumin as adjuvant nutraceuticals for calvarial bone defect healing: an in vitro and histological study on rats. *Nutrients.* 2023;15(5):1235. doi: 10.3390/nu15051235

34. Ali D., Okla M., Abuelreich S., Vishnabalaji R., Ditzel N., Hamam R., Kowal J.M., Sayed A., Aldahmash A., Alajezi N.M., Kassem M. Apigenin and rutaecarpine reduce the burden of cellular senescence in bone marrow stromal stem cells. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024;15:1360054. doi: 10.3389/fendo.2024.1360054

35. d'Amico E., Pierfelice T.V., Iezzi G., di Pietro N., Lepore S., Lorusso F., Scarano A., Pandolfi A., Piattelli A., Petrini M. Apigenin promotes proliferation and mineralization human osteoblasts and up-regulates osteogenic markers. *Appl. Sci.* 2022;12:8510. doi: 10.3390/app12178510
36. Asadi A., Goudarzi F., Ghanadian M., Mohammadalipour A. Evaluation of the osteogenic effect of apigenin on human mesenchymal stem cells by inhibiting inflammation through modulation of NF- κ B/I κ B α . *Res. Pharm. Sci.* 2022;17(6):697–706. doi: 10.4103/1735-5362.359436
37. Jung W.W. Protective effect of apigenin against oxidative stress-induced damage in osteoblastic cells. *Int. J. Mol. Med.* 2014;33(5):1327–1334. doi: 10.3892/ijmm.2014.1666
38. Bandyopadhyay S., Lion J.M., Mentaverri R., Ricupero D.A., Kamel S., Romero J., Chattopadhyay N. Attenuation of osteoclastogenesis and osteoclast function by apigenin. *Biochem. Pharmacol.* 2006;72(2):184–197. doi: 10.1016/j.bcp.2006.04.018
39. Li Y., Yang B., Bai Y.U., Xia S., Mao M., Li X., Li N., Chen L. The roles of synovial hyperplasia, angiogenesis and osteoclastogenesis in the protective effect of apigenin in collagen-induced arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2019;73:362–369. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.024
40. Goto T., Hagiwara K., Shirai N., Yoshida K., Hagiwara H. Apigenin inhibits osteoblastogenesis and osteoclastogenesis and prevents bone loss in ovariectomized mice. *Cytotechnology.* 2015;67(2):357–362. doi: 10.1007/s10616-014-9694-3
41. Choi E.M. Luteolin protects osteoblastic MC3T3-E1 cells from antimycin A-induced cytotoxicity through the improved mitochondrial function and activation of PI3K/Akt/CREB. *Toxicol. In Vitro.* 2011;25(8):1671–1679. doi: 10.1016/j.tiv.2011.07.004
42. Zheng L. Luteolin stimulates proliferation and inhibits late differentiation of primary rat calvarial osteoblast induced by high-dose dexamethasone via Sema3A/NRP1/Plexin A1. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2021;22(11):1538–1545. doi: 10.2174/1389201021666201216150442
43. Jing Z., Wang C., Yang Q., Wei X., Jin Y., Meng Q., Liu Q., Liu Z., Ma X., Liu K., Sun H., Liu M. Luteolin attenuates glucocorticoid-induced osteoporosis by regulating ERK/Lrp-5/GSK-3 β signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. *J. Cell. Physiol.* 2019;234(4):4472–4490. doi: 10.1002/jcp.27252
44. Lee J.W., Ahn J.Y., Hasegawa S.I., Cha B.Y., Yonezawa T., Nagai K., Seo H.J., Jeon W.B., Wao J.T. Inhibitory effect of luteolin on osteoclast differentiation and function. *Cytotechnology.* 2009;61(3):125–134. doi: 10.1007/s10616-010-9253-5
45. Chai S., Yang Y., Wei L., Cao Y., Ma J., Zheng X., Teng J., Qin N. Luteolin rescues postmenopausal osteoporosis elicited by OVX through alleviating osteoblast pyroptosis via activating PI3K-AKT signaling. *Phytomedicine.* 2024;128:155516. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155516
46. Song F., Wei C., Zhou L., Qin A., Yang M., Tickner J., Huang Y., Zhao J., Xu J. Luteoloside prevents lipopolysaccharide-induced osteolysis and suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis through attenuating RANKL signaling cascades. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(2):1723–1735. doi: 10.1002/jcp.26084
47. Kim J.M., Lee S.U., Kim Y.S., Min Y.K., Kim S.H. Baicalein stimulates osteoblast differentiation via coordinating activation MAP kinases and transcription factors. *J. Cell. Biochem.* 2008;104(5):1906–1917. doi: 10.1002/jcb.21760
48. Li S., Tang J., Chen J., Zhang P., Wang T., Chen T., Yan B., Huang B., Wang L., Huang M., Zhang Z., Jin D. Regulation of bone formation by baicalein via the mTORC1 pathway. *Drug Des. Des. Devel. Ther.* 2015;9:5169–5183. doi: 10.2147/DDDT.S81578
49. Wang Q., Shi D., Geng Y., Huang Q., Xiang L. Baicalin augments the differentiation of osteoblasts via enhancement of microRNA-217. *Mol. Cell. Biochem.* 2020;463(1-2):91–100. doi: 10.1007/s11010-019-03632-6
50. Kim M.H., Ryu S.Y., Bae M.A., Choi J.S., Min Y.K., Kim S.H. Baicalein inhibits osteoclast differentiation and induces mature osteoclast apoptosis. *Food Chem. Toxicol.* 2008;46(11):3375–3382. doi: 10.1016/j.fct.2008.08.016
51. Cai P., Lu Y., Yin Z., Wang X., Zhou X., Li Z. Baicalein ameliorates osteoporosis via AKT/FOXO1 signaling. *Aging (Albany NY).* 2021;13(13):17370–17379. doi: 10.18632/aging.203227
52. Saul D., Weber M., Zimmermann M.H., Kossinsky R.L., Hoffman D.B., Menger B., Taudien S., Lehmann W., Komrakova M., Sehmisch S. Effect of the lioxygenase inhibitor baicalein on bone tissue and bone healing in ovariectomized rats. *Nutr. Metab. (Lond).* 2019;16:4. doi: 10.1186/s12986-018-0327-2
53. Li Y., Wang X. Chrysin attenuates high glucose-induced BMSc dysfunction via the activation of the PI3K/AKT/Nrf2 signaling pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* 2022;16:165–182. doi: 10.2147/DDDT.S335024
54. Oršolić N., Nemrava J., Jeleč Ž., Kukolj M., Odeh D., Jakopović B., Jembrek M.J., Bagatin T., Fureš R., Bagatin D. Antioxidative and anti-inflammatory activities of chrysin and naringenin in a drug-induced bone loss model in rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2872. doi: 10.3390/ijms23052872
55. Wu Z., Li C., Chen Y., Liu Q., Li N., He X., Li W., Shen R., Li L., Wei C., ... Xu F. Chrysin protects against titanium particle-induced osteolysis by attenuating osteoclast formation and function by inhibiting NF- κ B and MAPK signaling. *Front. Pharmacol.* 2022;13:793087. doi: 10.3389/fphar.2022.793087
56. Ortiz A.C., Fideles S.O.M., Reis C.H.B., Bellini M.Z., Pereira E.S.B.M., Pilon J.P.G., de Marchi M.A., Detregiachi C.R.P., Flato U.A.P., de Moraes Triazzi B.F., ... Buchaim R.L. Therapeutic ef-

fects of citrus flavonoids neohesperidin, hesperidin and its aglycone, hesperetin on bone health. *Biomolecules*. 2022;12(5):626. doi: 10.3390/biom12050626

57. Hong W., Zhang W. Hesperidin promotes differentiation of alveolar osteoblasts via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2020;40(5):442–448. doi: 10.1080/10799893.2020.1752718

58. Miguez P.A., Tuin S.A., Robinson A.G., Belcher J., Longwattanapisan P., Perley K., de Paiva Gonçalves, Hanifi A., Pleshko N., Barton E.R. Hesperidin promotes osteogenesis and modulates collagen matrix organization and mineralization *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):3223. doi: 10.3390/ijms22063223

59. Liu L., Zheng J., Yang Y.Z., Ni L., Chen H., Yu D. Hesperetin alleviated glucocorticoid-induced inhibition of osteogenic differentiation of BMSCs through regulating the ERK signaling pathway. *Med. Mol. Morphol.* 2021;54(1):1–7. doi: 10.1007/s00795-020-00251-9

60. Hu H.Y., Zhang Z.Z., Jiang X.Y., Duan T.H., Feng W., Wang X.G. Hesperidin anti-osteoporosis by regulating estrogen signaling pathways. *Molecules*. 2023;28(19):6987. doi: 10.3390/molecules28196987

61. Zhang M., Chen D., Zeng N., Liu Z., Chen X., Xiao H., Xiao L., Liu Z., Dong Y., Zheng J. Hesperidin ameliorates dexamethasone-induced osteoporosis by inhibiting p53. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022;10:820922. doi: 10.3389/fcell.2022.820922

62. Uehara M. Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. Hesperidin and bone metabolism. *Clin. Calcium*. 2006;16(10):1669–1676.

63. Shehata A.S., Amer M.G., Abd El-Haleem M.R., Karam R.A. The ability of hesperidin compared to that of insulin for preventing osteoporosis induced by type I diabetes in young male albino rats: a histological and biochemical study. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2017;69(4):203–212. doi: 10.1016/j.etp.2017.01.008

64. Aihaiti Y., Cai Y.S., Tuerhong X., Yang Y.N., Ma Y., Zheng H.S., Xu K., Xu P. Therapeutic effects of naringin in rheumatoid arthritis: network pharmacology and experimental validation. *Front. Pharmacol.* 2021;12:672054. doi: 10.3389/fphar.2021.672054

65. Yu X., Zhang P., Tang K., Shen H., Chen H., Zhang Z., Zhao W., Shang Q., Zhu G., Tan R., ... Zhou B. Network pharmacology integrated with molecular docking explores the mechanisms of naringin against osteoporotic fracture by regulating oxidative stress. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2021;2021:6421122. doi: 10.1155/2021/6421122

66. Nor Muhamad M.L., Ekeuku S.O., Wong S.K., Chin K.Y. A scoping review of the skeletal effects of naringenin. *Nutrients*. 2022;14(22):4851. doi: 10.3390/nut14224851

67. Gan J., Deng X., Le Y., Lai J., Liao A. The development of naringin for use against bone and cartilage

disorders. *Molecules*. 2023;28(9):3716. doi: 10.3390/molecules28093716

68. Ang E.S.M., Yang X., Chen H., Liu Q., Zheng M.H., Xu J. Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF- κ B and ERK activation. *FEBS Lett.* 2011;585(17):2755–2762. doi: 10.1016/j.febslet.2011.07.046

69. Wang W., Li M., Luo M., Shen M., Xu C., Xu G., Chen Y., Xia L. Naringenin inhibits osteoclastogenesis through modulation of helper T cells-secreted IL-4. *J. Cell. Biochem.* 2018;119(2):2084–2093. doi: 10.1002/jcb.26370

70. Wang W., Wu C., Tian B., Liu X., Zhai Z., Qu X., Jiang C., Ouyang Z., Mao Y., Tang T., Qin A., Zhu Z. The inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis through the suppression of p38 signaling pathway by naringenin and attenuation of titanium-particle-induced osteolysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(12):21913–21934. doi: 10.3390/ijms151221913

71. Oršolić N., Goluža E., Dikić D., Lisičić D., Sašilo K., Rođ E., Jelec Ž., Lazarus M.V., Orct T. Role of flavonoids on oxidative stress and mineral contents in the retinoic acid-induced bone loss model of rat. *Eur. J. Nutr.* 2014;53(5):1217–1227. doi: 10.1007/s00394-013-0622-7

72. Bussmann A.J.C., Borghi S.M., Zaninelli T.H., Dos Santos T.S., Guazelli C.F.S., Fattori V., Domiciano T.P., Pinho-Ribeiro F.A., Ruiz-Miyazawa K.W., Casella A.M.B., ... Verri W.A. The citrus flavanone naringenin attenuates zymosan-induced mouse joint inflammation: induction of Nrf2 expression in recruited CD45 hematopoietic cells. *Inflammopharmacology*. 2019;27(6):1229–1242. doi: 10.1007/s10787-018-00561-6

73. Jagetia G.C., Venkatesha V.A., Reddy T.K. Naringin, a citrus flavonone, protects against radiation-induced chromosome damage in mouse bone marrow. *Mutagenesis*. 2003;18(4):337–343. doi: 10.1093/mutage/geg001

74. Swarnkar G., Sharan K., Siddiqui J.A., Mishra J.S., Khan K., Gupta V., Rawat R., Maurya R., Dwivedi A.K., Sanyal S., Chattopadhyay N. A naturally occurring derivative exerts potent bone anabolic effects by mimicking oestrogen action on osteoblasts. *Br. J. Pharmacol.* 2012;165(5):1526–1542. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01637.x

75. Xie X., Fu J., Gou W., Qin Y., Wang D., Huang Z., Wang L., Li X. Potential mechanism of tea for treating osteoporosis, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024;11:1289777. doi: 10.3389/fmed.2024.1289777

76. Kaida K., Honda Y., Hashimoto Y., Tanaka M., Baba S. Application of green tea catechin for inducing the osteogenic differentiation of human differentiated fat cells *in vitro*. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(12):27988–28000. doi: 10.3390/ijms161226081

77. Sakai G., Otsuka T., Fujita K., Kainuma S., Kuroyanagi G., Kawabata T., Matsushima-Nishiwaki R., Kozawa O., Tokuda H. Amplification by (-)-epigallocatechin gallate of prostaglandin $F_{2\alpha}$ -stimulated synthesis of osteoprotegerin in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(5):6376–6381. doi: 10.3892/mmr.2017.7354
78. Wong K.C., Cao S., Dong X., Law M.C., Chan T.H., Wong M.S. (-)-Epiafzelechin protects against ovariectomy-induced bone loss in adult mice and modulate osteoblastic and osteoclastic functions *in vitro*. *Nutrients*. 2017;9(5):530. doi: 10.3390/nu9050530
79. Morinobu A., Biao W., Tanaka S., Horiuchi M., Jun L., Tsuji G., Sakai Y., Kurosaka M., Kumagai S. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses osteoclast differentiation and ameliorates experimental arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2012–2018. doi: 10.1002/art.23594
80. Park K.H., Gu D.R., So H.S., Kim K.J., Lee S.H. Dual role of cyanide-3-glycoside on the differentiation of bone cells. *J. Dent. Res.* 2015;94(12):1676–1683. doi: 10.1177/0022034515604620
81. Saulite L., Jekabsons K., Klavins M., Muceniece R., Riekstina U. Effects of malvidin, cyanidin and delphinidin on human adipose mesenchymal stem cell differentiation into adipocytes, chondrocytes and osteocytes. *Phytomedicine*. 2019;53:86–95. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.029
82. Moriwaki S., Suzuki K., Muramatsu M., Nomura A., Inoue F., Into T., Yoshiko Y., Niida S. Delphinidin, one of the major anthocyanidins, prevents bone loss through the inhibition of excessive osteoclastogenesis in osteoporosis model mice. *PLoS One*. 2014;9(5):e97177. doi: 10.1371/journal.pone.0097177
83. Nagaoka M., Maeda T., Moriwaki S., Nomura A., Kato Y., Niida S., Kruger M.C., Suzuki K. Petunidin, a B-ring 5'-O-methylated derivative of delphinidin, stimulates osteoblastogenesis and reduces sRANKL-induced bone loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(11):2795. doi: 10.3390/ijms20112795
84. Chen G.D., Liang S.J., Huang L., Yu H.R., Wu Y.L., Wei Q.Z., Zhang Z.Q. Association of dietary anthocyanidins intake with bone health in children: a cross-sectional study. *Calif. Tissue Int.* 2023;113(4):393–402. doi: 10.1007/s00223-023-01128-6
85. Филиппова О.В. Фитоэстрогены: перспективы применения. *Эффектив. фармакотерапия*. 2020;16(22):30–36. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36
- Filippova O.V. Phytoestrogens: prospects of use. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(22):30–36. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36
86. Mohapatra S., Kumar P.A., Aggarwal A., Iqbal A., Mirza M.A., Iqbal Z. Phytotherapeutic approach for conquering menopausal syndrome and osteoporosis. *Phytother. Res.* 2024;38(6):2728–2763. doi: 10.1002/ptr.8172
87. Liao M.H., Tai Y.T., Cherng Y.G., Liu S.H., Chang Y.A., Lin P.I., Chen R.M. Genistein induces oestrogen receptor- α gene expression in osteoblasts through the activation of mitogen-activated protein kinase/NF- κ B/activator protein-1 and promotes cell mineralization. *Br. J. Nutr.* 2014;111(1):55–63. doi: 10.1017/S0007114513002043
88. Kim M., Lim J., Lee J.H., Lee K.M., Kim S., Park K.W., Nho C.W., Cho Y.C. Understanding the functional role of genistein in the bone differentiation in mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 by RNA-Seq analysis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):1–12. doi: 10.1038/s41598-018-21601-9
89. Cepeda S.B., Sandoval M.J., Crescitelli M.C., Rauschemberger M.B., Massheimer V.Z. The isoflavone genistein enhances osteoblastogenesis: signaling pathways involved. *J. Physiol. Biochem.* 2020;76(1):99–110. doi: 10.1007/s13105-019-00722-3
90. Chakraborty D., Gupta K., Biswas S. A mechanistic insights of phytoestrogens used for rheumatoid arthritis: an evidence-based review. *Biomed. Pharmacother.* 2021;133:111039. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111039
91. Filipović B., Sošić-Jurjević B., Ajdžanović V., Živanović J., Manojlović-Stojanovski M., Nestorović N., Ristić N., Trifunović S., Milošević V. The phytoestrogen genistein prevents trabecular bone loss and affects thyroid follicular cells in a male rat model of osteoporosis. *J. Anat.* 2018;233(2):204–212. doi: 10.1111/joa.12828
92. Karieb S., Fox S.W. Phytoestrogens directly inhibit TNF- α -induced bone resorption in RAW264.7 cells by suppressing c-fos-induced NFATc1 expression. *J. Cell. Biochem.* 2011;112(2):476–487. doi: 10.1002/jcb.22935
93. Park K., Ju W.C., Jeo J.H., Kim J.Y., Seo H.S., Uchida Y., Cho Y. Increased OPG/RANKL ratio in the conditioned medium of soybean-treated osteoblasts suppresses RANKL-induced osteoclast differentiation. *Int. J. Mol. Med.* 2014;33(1):178–184. doi: 10.3892/ijmm.2013.1557
94. de Wilde A., Lieberherr M., Colin C., Poin-tillart A. A low dose of daidzein acts as an $\text{Er}\beta$ -selective agonist in trabecular osteoblasts of young female piglets. *J. Cell. Physiol.* 2004;200(2):253–262. doi:10.1002/jcp.20008
95. Huh J.E., Lee W.I., Kang J.W., Nam D., Choi D.Y., Park D.S., Lee S.H., Lee J.D. Formononetin attenuates osteoclastogenesis *via* suppressing the RANKL-induced activation of NF- κ B, c-Fos, and nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1 signaling pathway. *J. Nat. Prod.* 2014;77(11):2423–2431. doi: 10.1021/np500417d
96. Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Modern nano-carriers as a factor in increasing the bioavailability and pharmacological activity of flavonoids. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2022;58(9):1002–1020. doi: 10.1134/s0003683822090149

Сведения об авторах:

Зверев Яков Федорович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8101-103X, e-mail: zveryasha@mail.ru

Рыкунова Анна Яковлевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5889-7071, e-mail: zveranna@mail.ru

Information about the authors:

Yakov F. Zverev, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0002-8101-103X, e-mail: zveryasha@mail.ru

Anna Ya. Rykunova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5889-7071, e-mail: zveranna@mail.ru

Поступила в редакцию 24.01.2025

После доработки 01.04.2025

Принята к публикации 03.05.2025

Received 24.01.2025

Revision received 01.04.2025

Accepted 03.05.2025