

Вплив кверцетину на органічний матрикс і біомеханічні властивості нижньої щелепи щурів після її неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації

К.І. Нестуля, І.В. Ксьонз, В.І. Макаренко, О.В. Макаренко, В.О. Костенко

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

Вивчали вплив водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на деполімеризацію біополімерів органічного матриксу та біомеханічні властивості нижньої щелепи щурів після її неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації. Дослідження проводили на 14-ту добу після щоденного внутрішньошлункового введення 40%-го розчину етанолу в добовій дозі 12 мл/кг маси тіла протягом 14 діб та неповного перелому нижньої щелепи (кістку на глибину 1 мм просвердлювали твердо-сплавним свердлом діаметром 1,5 мм зі швидкістю до 1000 об/хв). Введення водорозчинної форми кверцетину протягом 14 діб посттравматичного періоду у добовій дозі 10 мг/кг (у перерахунку на кверцетин) після неповного перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації вірогідно зменшувало активність кислій фосфатази та її тартратрезистентної ізоформи на 35,3 і 23,1% відповідно, концентрацію вільного оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот на 17,0, 30,6 і 43,3% відповідно порівняно з результатами тварин, яким препарат не призначали. Модуль Юнга перевищував значення цієї групи на 72,3%, межа пружності – на 53,2%, межа міцності – на 59,6%, відносно видовження до руйнування – на 30,0%. Зроблено висновок щодо застосування водорозчинної форми кверцетину протягом 14 діб після неповного перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації посилює репаративні процеси в ділянці пошкодження, обмежує резорбцію кістки та деполімеризацію біополімерів сполучної (кісткової) тканини – колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів. За цих умов істотно покращуються біомеханічні властивості нижньощелепної кістки у ділянці перелому, зокрема, її пружність і міцність.

Ключові слова: кверцетин; перелом нижньої щелепи; хронічна алкогольна інтоксикація; репаративна регенерація кісток; резорбції кістки; сполучна тканина; біомеханічні властивості кісток.

ВСТУП

Важливою проблемою щелепно-лицевої хірургії є неправильна консолидація фрагментів, яка виникає у 8,7% випадків переломів нижньої щелепи (ПНЩ) [1]. Ключове значення у формуванні цього ускладнення приділяється алкоголізму. Показано, що тривале надмірне вживання алкоголю порушує гомеостаз кісткової тканини та значно уповільнює зрощення переломів [2, 3]. Дані досліджень щодо загоєння переломів у щурів, яким вводили етанол, вказують на те, що ця речовина негативно впливає на ранні стадії

репаративного остеогенезу переломів [4].

Проте механізм порушення процесу відновлення кісток після їх травмування при зловживання алкоголем усе ще залишається недостатньо вивченим. Припускають, що вплив алкоголю посилює оксидативний стрес, наслідком якого є неповноцінний репаративний остеогенез, опосередкований активацією певних транскрипційних факторів. Так, введення етанолу значно зменшує у мишей ендохондральну осифікацію з підвищенням у мозолі перелому експресії транскрипційного фактора FoxO (англ. forkhead

box O) [5], який є індуктором NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [6].

Алкогользалежна активація NF-κB забезпечує експресію численних генів, продукти яких виявляють прозапальну, прооксидантну та гістолітичну дію [7]. Це зазвичай призводить до розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та дезорганізації сполучної тканини, що порушує біомеханічні характеристики кісток [8, 9]. Раніше нами було показано, що на 14-ту добу після відтворення ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації зростає деполімеризація колагену, глікопротеїнів і протеогліканів, що порушує репаративні процеси у ділянці перелому [10].

Нині відомо, що біофлавоноїди здатні одночасно пригнічувати NF-κB та активувати функціонально антагоністичний щодо нього фактор Nrf2 (англ. nuclear factor erythroid 2-related factor 2), що забезпечує резистентність сполучної тканини до дії патогенних чинників та є важливим для підтримки остеорепарації [11, 12]. Через індукцію Nrf2 також опосередковуються антиоксидантні та цитопротективні властивості кверцетину [13]. Виявлено, що останній має позитивний вплив на біомеханічні характеристики кісткової тканини при створенні перфорованого дефекту у великогомілковій кістці щурів [14]. Його застосування при дії токсичних чинників підвищує масу та щільність стегнової кістки і хребців щурів, а також покращує їхні остеометричні показники [15]. Проте дія кверцетину на деполімеризацію біополімерів сполучної тканини та біомеханічні характеристики кісток за умов їх перелому та алкогольної інтоксикації все ще залишаються недослідженими.

Метою роботи було з'ясувати вплив водорозчинної форми кверцетину на деполімеризацію біополімерів органічного матриксу та біомеханічні властивості нижньої щелепи щурів після її неповного перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації.

МЕТОДИКА

Досліди було проведено на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–240 г, яких утримували в стандартних умовах виварію. Для проведення дослідження було використано 5 груп тварин (по 7 у кожній): 1-ша група «хибно-травмовані» щури, тваринам інших груп відтворювали хронічну алкогольну інтоксикацію (після відтворення «хибної» травми нижньої щелепи, 2-га група), перелом нижньої щелепи (3-тя група), перелом нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (4-та група). Щурам 5-ї групи щоденно протягом 14 діб посттравматичного періоду внутрішньоочеревинно вводили водорозчинну форму кверцетину (препарат «корвітин», ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) у добовій дозі 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин [16]. Тваринам інших груп замість кверцетину внутрішньоочеревинно вводили ізотонічний розчин хлориду натрію («плацебо»).

«Хибне» травмування та неповний ПНЩ проводили під внутрішньоочеревинним наркозом тіопенталом натрію (ПАТ «Київ-медпрепарат», 50 мг/кг) з подальшим відшарування слизово-окісного клаптя з боку щоки дистальніше лівого різця (у першому випадку – без ушкодження кістки). Для моделювання неповного ПНЩ скелетовану ділянку кістки просвердлювали на глибину 1 мм твердосплавним свердлом діаметром 1,5 мм зі швидкістю до 1000 об/хв. М'які тканини не ушивали, оскільки вони спонтанно зрощувалися впродовж декількох діб. Хронічну алкогольну інтоксикацію відтворювали внутрішньошлунковим уведенням 40%-го розчину етанолу в добовій дозі 12 мл/кг маси тіла протягом 14 діб [17].

Щурів декапітували через 14 діб після «хибного» травмування або відтворення неповного ПНЩ під тіопенталовим наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних

та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Експеримент було схвалено комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 213 від 22.02.2023 р.).

Активність у сироватці крові ферментів-маркерів формування та резорбції кісток, а саме (лужної фосфатази, кислої фосфатази та її кісткової (тартратрезистентної) ізоформи, визначали на фотометрі “Solar PM 2111” (Білорусь) кінетичним методом з використанням набору реактивів фірми «СпайнЛаб» (Україна). Концентрацію загального кальцію у плазмі крові визначали на спектрофотометрі “ULAB 101” (Китай) з використанням набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Для дослідження деполімеризації біополімерів органічного матриксу гнучкою хірургічною пилкою Джилі виризили стандартні зразки нижньощелепної кістки у зоні ушкодження розміром 5×5 мм, які далі гомогенізували. Колагеноліз оцінювали за концентрацією у гомогенаті кістки вільного оксипроліну, метод визначення якої ґрунтується на реакції пірол-2-карбонової кислоти, яка утворюється при окисненні оксипроліну, з 4-диметиламінобензальдегідом [18]. Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі “ULAB 101” (Китай) при довжині хвилі 540 нм. Про деполімеризацію сіалоглікопротеїнів і протеогліканів судили за вмістом у гомогенаті кістки їх мономерів – гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот [19].

Біомеханічні випробування нижньощелепної кістки здійснювали на деформаційній устатковці МРК-1 за схемою 4-точкового згину. Зразок поміщали в робочу зону пристрою та здійснювали деформацію, збільшуючи навантаження зі стабільною швидкістю $0,25 \pm 0,01$ мм/хв, до руйнування кістки. Процес деформації фіксувався на діаграмній стрічці при швидкості її руху 12 мм/хв за допомогою самописця КСП-4 у координатах «навантаження-прогин». За діаграмою визначали модуль Юнга для згину, межу пружності та міцності. Для розрахунку відносного видовження край-

ніх волокон до руйнування, що характеризує пластичність матеріалу, використовували максимальне значення прогину зразка.

Одержані результати були статистично оброблені за допомогою програмного пакета Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019 із застосуванням тесту Шапіро-Уїлка для перевірки нормальності дисперсій. Були розраховані основні статистичні показники, такі як середнє арифметичне (M) і стандартна помилка середнього (m). Оскільки всі зразки мали нормальний розподіл, ми застосували параметричний дисперсійний аналіз ANOVA з подальшим попарним порівнянням груп за критерієм t Стьюдента для незалежних зразків. Для уникнення явища багаторазових порівнянь використовували поправку Дана-Шідака.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відтворення хронічної алкогольної інтоксикації з подальшим «хибним» травмуванням тварин суттєво не позначалося на активності у сироватці крові ферментів-маркерів формування та резорбції кісток та концентрації у плазмі крові загального кальцію порівняно з контролем (табл. 1). Ці показники також вірогідно не змінювалися на 14-му добу після ПНЩ. Однак через 14 діб після моделювання ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації достовірно збільшувалася активність ферментів-маркерів резорбції кісток. Активність кислої фосфатази на 58,9% перевищувала контроль і вдвічі та на 54,7% була більшою за відповідні значення 2-ї та 3-ї груп. Активність тартратрезистентної ізоформи кислої фосфатази, в свою чергу, була вищою на 35,1% за результат контролю та на 36,8% за значення 3-ї групи.

Введення кверцетину після ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації вірогідно зменшувало активність кислої фосфатази та її тартратрезистентної ізоформи на 35,3 і 23,1% відповідно порівняно з результатами 4-ї групи.

Дослідження вмісту продуктів деполімеризації органічного матриксу нижньощелепних кісток через 14 діб після моделювання «хибною» травми на тлі хронічної алкогольної інтоксикації або ПНЩ не виявили достовірних змін (табл. 2).

Проте через 14 діб після моделювання ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації вірогідно зростала концентрація цих сполук у гомогенаті нижньощелепної кістки. Вміст вільного оксипроліну на 29,3% перевищував контроль і значення 2-ї групи та на 27,4% – результат 3-ї групи. Концентрація гексуранових кислот була вищою на 55,1% за результат інтактних тварин та на 40,8 і 55,8% за значення 2-ї і 3-ї груп. Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти перевищував контроль на 87,4% та на 61,4 і 68,9% відповідні значення 2-ї і 3-ї груп. Введення кверцетину після ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації

вірогідно зменшувало концентрацію вільного оксипроліну, гексуранових і N-ацетилнейрамінової кислот на 17,0, 30,6 і 43,3% відповідно порівняно з результатами 4-ї групи.

Відтворення хронічної алкогольної інтоксикації з подальшим «хибним» травмуванням тварин вірогідно на 26,0% зменшувало модуль Юнга порівняно з контролем (табл. 3). Після ПНЩ разом з модулем Юнга знижувалося значення межі міцності на 70,5 і 47,8% відповідно. Через 14 діб після моделювання ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації модуль Юнга був меншим на 61,8% за результат інтактних тварин та на 48,3 і 29,6% за значення 2-ї і 3-ї груп. Межа міцності істотно не відрізнялася від значення 3-ї групи.

Застосування кверцетину після ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації значно покращувало біомеханічні властивості кісток

Таблиця 1. Вплив водорозчинної форми кверцетину на показники формування та резорбції кісток та концентрацію кальцію в плазмі крові у щурів після перелому нижньої щелепи за умов хронічної алкогольної інтоксикації (M ± m)

Умови дослідження	Активність ферментів у сироватці крові, од. акт.			Концентрація загального кальцію у плазмі крові, ммоль/л
	Лужна фосфатаза	Кисла фосфатаза	Кісткова (тар-тратрезистентна) ізоформа кислотої фосфатази	
«Хибне травмування» (1-ша група)	382,8±14,1	14,6±0,7	7,7±0,3	2,12±0,18
«Хибне травмування» на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (2-га група)	393,5±25,6	11,4±1,3	8,8±0,6	2,17±0,26
Перелом нижньої щелепи (3-тя група)	431,4±17,4	15,0±1,4	7,6±0,7	2,03±0,19
Перелом нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (4-та група)	373,5±23,4	23,2±1,1*,**,***	10,4±0,6*,***	2,09±0,27
Введення кверцетину після перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (5-та група)	389,2±17,5	15,0±0,8**,****	8,0±0,6****	2,11±0,23

Примітка: тут і в табл. 2, 3: *P < 0,05 порівняно зі значеннями контролю; **P < 0,05 порівняно зі значеннями 2-ї групи; ***P < 0,05 порівняно зі значеннями 3-ї групи; ****P < 0,05 порівняно зі значеннями 4-ї групи

Таблиця 2. Вплив водорозчинної форми кверцетину на продукти деполімеризації органічного матриксу нижньощелепних кісток щурів після їх перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації (M ± m)

Умови досліджу	Вільний оксипролін, мкмоль/г	Гексуранові кислоти, мкмоль/г	N-ацетилнейрамінова кислота, мкмоль/г
«Хибне травмування» (1-ша група)	3,45±0,11	1,98±0,25	1,74±0,23
«Хибне травмування» на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (2-га група)	3,45±0,08	2,18±0,14	2,02±0,13
Перелом нижньої щелепи (3-тя група)	3,50±0,08	1,97±0,28	1,93±0,14
Перелом нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (4-та група)	4,46±0,08*,**,***	3,07±0,10*,**,***	3,26±0,11*,**,***
Введення кверцетину після перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (5-та група)	3,70±0,08 ****	2,13±0,17 ****	1,85±0,16 ****

у зоні перелому. Модуль Юнга був на 72,3% вищим за результат 4-ї групи. Межа пружності перевищувала значення цієї групи на 53,2%, межа міцності – на 59,6%, а відносне видовження до руйнування – на 30,0%

Одержані нами результати свідчать, що

за умов поєднаної дії алкоголю та травми переважає резорбція кісткової тканини, що супроводжується деполімеризацією колагену, глікопротеїнів і протеогліканів. Ці зміни свідчать про порушення процесу регенерації кісток та можуть бути пов'язаними з утво-

Таблиця 3. Вплив водорозчинної форми кверцетину на біомеханічні властивості нижньощелепних кісток щурів після їх перелому за умов хронічної алкогольної інтоксикації (M ± m)

Умови досліджу	Модуль Юнга, МПа	Межа пружності, МПа	Межа міцності, МПа	Відносне видовження до руйнування, %
«Хибне травмування» (1-ша група)	589,6±4,8	26,3±6,0	27,4±4,0	0,63±0,03
«Хибне травмування» на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (2-га група)	436,2±3,2 *	18,7±3,0	19,7±0,4	0,61±0,07
Перелом нижньої щелепи (3-тя група)	173,9±3,0*,**	13,7±5,3	14,3±2,1 *	0,38±0,14
Перелом нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (4-та група)	225,4±1,1*,**,***	12,6±1,3	13,6±1,5 *,**	0,60±0,06
Введення кверцетину після перелому нижньої щелепи на тлі хронічної алкогольної інтоксикації (5-та група)	388,3±1,4*,**,***,****	19,3±0,4 ****	21,7±0,9***,****	0,78±0,04****

ренням білків, біосинтез яких залежить від активності NF-κB, зокрема, цитокіну-активатора остеокластів RANKL (англ. receptor activator of NF-κB) [19], гістолітичних ферментів, прооксидантних і прозапальних білків [20]. Показаний нами раніше розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за умов ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації є додатковим чинником активації цього транскрипційного фактора [10].

Деструкція неколагенових білків кісткової тканини (протеогліканів і сіалоглікопротеїнів) вважається маркером порушення утворення та диференціювання остеобластів [21]. Тобто деполімеризація цих біополімерів може розцінюватися як один з провідних механізмів біомеханічних розладів нижньощелепних кісток за умов експерименту.

Порушення пружних властивостей кістки, за нашими результатами, формуються при окремій дії хронічної алкогольної інтоксикації та відтворенні ПНЩ, про що свідчить вірогідне зменшення модуля Юнга через недостатню здатність кістки чинити опір розтягуванню, стисненню при пружній деформації. Проте моделювання хронічної алкогольної інтоксикації суттєво не впливало на пружність і міцність нижньощелепних кісток на 14-ту добу посттравматичного періоду.

Введення водорозчинної форми кверцетину значно зменшувало активність кислій фосфатази та її тартратрезистентної ізоформи у сироватці крові, що вказує на обмеження резорбції кісткової тканини за умов експерименту. Водночас зменшувалася деполімеризація колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів, про що свідчить зниження концентрації вільного оксипроліну, гексуранових і N-ацетилнейрамінової кислот.

Раніше було показано, що пригнічення активності остеокластів та деполімеризації біополімерів сполучної тканини може бути пов'язаним зі здатністю кверцетину гальмувати біосинтез залежних від активації NF-κB прозапальних цитокінів, прооксидантних білків і матриксних металопротеїназ [8].

З іншого боку, кверцетин, як індуктор сигнальної системи Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент зменшує ризик оксидативно-нітрозативного стресу з наступною активацією NF-κB та інших прозапальних редоксчутливих факторів [22]. Така дія кверцетину підтверджує перспективність його застосування як засобу попередження ускладнень травматичного процесу в осіб, які зловживають алкоголем.

ВИСНОВКИ

1. Введення щурам водорозчинної форми кверцетину протягом 14 діб після неповного ПНЩ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації посилює репаративні процеси, обмежує резорбцію кістки та деполімеризацію в ділянці пошкодження біополімерів сполучної (кісткової) тканини – колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів.

2. Введення кверцетину за умов експерименту суттєво покращує на 14-ту добу посттравматичного періоду біомеханічні властивості нижньощелепної кістки у ділянці перелому, збільшує її пружність і міцність.

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.

**K.I. Nestulia, I.V. Ksonz, V.I. Makarenko,
O.V. Makarenko, V.O. Kostenko**

IMPACT OF QUERCETIN ON THE ORGANIC MATRIX AND BIOMECHANICAL PROPERTIES OF RAT MANDIBLE FOLLOWING ITS INCOMPLETE FRACTURE DURING CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

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

This article investigates the impact of water-soluble form of quercetin (corvitin) on the depolymerization of the organic matrix biopolymers and biomechanical properties of the rat

mandible following its incomplete fracture during chronic alcohol intoxication. The study was conducted on the 14th day after inducing chronic alcohol intoxication by daily intragastric administration of a 40% ethanol solution in a daily dose of 12 ml/kg body weight; on that day the incomplete fracture of the mandible was modelled by drilling the bone to a depth of 1 mm using a carbide drill with a diameter of 1.5 mm at a speed of up to 1000 rpm. The administration of a water-soluble form of quercetin for 14 days during the post-traumatic period in a daily dose of 10 mg/kg (in recalculation for quercetin), following an incomplete mandibular fracture during chronic alcohol intoxication, significantly reduced the activity of acid phosphatase and its tartrate-resistant isoform by 35.3% and 23.1%, respectively, as well as led to a decrease in the concentration of free hydroxyproline, hexuronic and N-acetylneuraminic acids by 17.0%, 30.6%, and 43.3%, respectively, compared to the findings revealed in animals, which did not receive the drug. The Young's modulus exceeded the values of this group by 72.3%, the elastic limit by 53.2% the tensile strength by 59.6%, and the relative elongation to failure by 30.0%. We concluded that the administration of a water-soluble form of quercetin for 14 days following an incomplete mandibular fracture during chronic alcohol intoxication improves reparative processes in the injured area; it also restricts bone resorption and the depolymerization of connective (bone) tissue biopolymers such as collagen, proteoglycans, and sialoglycoproteins. Under these conditions, the biomechanical properties of the mandibular bone in the fracture area, particularly its elasticity and strength, are significantly enhanced.

Key words: quercetin; mandibular fracture; chronic alcohol intoxication; reparative bone regeneration; bone resorption; connective tissue; biomechanical properties of bone.

REFERENCES

1. Idashkina NH. Delayed mandibular consolidation: analysis of general and local factors. *Med Persp.* 2019;24(1):50-61. [Ukrainian].
2. Nicholson JA, Makaram N, Simpson A, Keating JF. Fracture nonunion in long bones: A literature review of risk factors and surgical management. *Injury.* 2021 Jun;52 Suppl 2:S3-S11.
3. Zhu D, Fang H, Yu H, Liu P, Yang Q, Luo P, Zhang C, Gao Y, Chen YX. Alcohol-induced inhibition of bone formation and neovascularization contributes to the failure of fracture healing via the miR-19a-3p/FOXF2 axis. *Bone Joint Res.* 2022 Jun;11(6):386-97.
4. Eby JM, Sharieh F, Azevedo J, Callaci JJ. Episodic alcohol exposure attenuates mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation during bone fracture callus formation. *Alcohol Clin Exp Res.* 2022 Jun;46(6):915-27.
5. Roper PM, Abbasnia P, Vuchkovska A, Natoli RM, Callaci JJ. Alcohol-related deficient fracture healing is associated with activation of FoxO transcription factors in mice. *J Orthop Res.* 2016 Dec;34(12):2106-15.
6. Lu J, Chen Y, Wang Z, Cao J, Dong Y. The role of the FOXO1/ β 2-AR/p-NF- κ B p65 pathway in the development of endometrial stromal cells in pregnant mice under restraint stress. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3):1478.
7. Mykytenko AO, Akimov OYe, Yeroshenko GA, Neporada KS. NF- κ B impact on oxidative-nitrosative stress development in the liver of rats experiencing chronic alcohol intoxication. *Ukr Biochem J.* 2022;94(6):57-66.
8. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon.* 2023 Apr 16;9(5):e15551.
9. Golovach I, Rekalov D, Akimov OY, Kostenko H, Kostenko V, Mishchenko A, Solovyova N, Kostenko V. Molecular mechanisms and potential applications of chondroitin sulphate in managing post-traumatic osteoarthritis. *Reumatologia.* 2023;61(5):395-407.
10. Nestulia KI. Mechanisms of nitrosative stress and destruction of the organic matrix of the rat mandible in the recovery period after its incomplete fracture under conditions of chronic alcohol intoxication. *Aktual Probl Suchasn Med.* 2023;23(3):126-9. [Ukrainian].
11. 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.
12. Léotoing L, Wauquier F, Guicheux J, Miot-Noirault E, Wittrant Y, Coxam V. The polyphenol fisetin protects bone by repressing NF- κ B and MKP-1-dependent signaling pathways in osteoclasts. *PLoS One.* 2013;8(7):e68388.
13. Bayazid AB, Lim BO. Quercetin is an active agent in berries against neurodegenerative diseases progression through modulation of Nrf2/HO1. *Nutrients.* 2022 Dec 2;14(23):5132.
14. Sak NN. Strength of the humerus of white rats of different ages at the application of a perforated tibial defect. *Ukr Morf Alm.* 2012;10(2):196-8.
15. Kovalova IO. Effect of transcription factor kappa B inhibitors on metabolic and structural disorders in bone tissue under combined excessive intake of fluoride and sodium nitrate. *Aktual Probl Suchasn Med.* 2019;19(1): 65-70. [Ukrainian].
16. Frenkel' YD, Zyuzin VO, Chernov VS, Kostenko VO. Effect of epigallocatechin-3-gallate and quercetin on the production of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats exposed to round-the-clock light and kept on carbohydrate-lipid diet. *Fiziol Zh.* 2022;68(1):20-7. [Ukrainian].
17. 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.
18. Kaydashev IP, editor. *Methods of clinical and experimental*

- research in medicine. Poltava. 2003. [Ukrainian].
19. Boyce BF, Xiu Y, Li J, Xing L, Yao Z. NF- κ B-mediated regulation of osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Mar 27;30(1):35-44.
 20. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen*. 2020 Feb 7;40:2.
 21. Dapunt U, Giese T, Stegmaier S, Moghaddam A, Hänsch GM. The osteoblast as an inflammatory cell: Production of cytokines in response to bacteria and components of bacterial biofilms. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jun 2;17:243.
 22. Gao W, Guo L, Yang Y, Wang Y, Xia S, Gong H, Zhang BK, Yan M. Dissecting the crosstalk between Nrf2 and NF- κ B response pathways in drug-induced toxicity. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Feb 2;9:809952.

*Матеріал надійшов
до редакції 18.01.2024*