

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Bozhko N, Sukhodub L, Kumeda M, Sichnenko P, Sukhodub L. Antioxidant properties of osteogenic apatite-polymer biomaterials functionalized with phytochemicals. *East Ukr Med J.* 2024;12(4):742-756

**DOI:** [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):742-756](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):742-756)

## ABSTRACT

**Nataliia Bozhko**

<https://orcid.org/0000-0001-6440-0175>

Department of Biophysics,  
Biochemistry, Pharmacology, and  
Biomedical Engineering, Sumy State  
University, Sumy, Ukraine

**Liudmila Sukhodub**

<https://orcid.org/0000-0002-9350-5766>

Department of Biophysics,  
Biochemistry, Pharmacology, and  
Biomedical Engineering, Sumy State  
University, Sumy, Ukraine

**Mariia Kumeda**

<https://orcid.org/0000-0002-8480-9223>

Department of Biophysics,  
Biochemistry, Pharmacology, and  
Biomedical Engineering, Sumy State  
University, Sumy, Ukraine

**Pavlo Sichnenko**

Department of Biophysics,  
Biochemistry, Pharmacology, and  
Biomedical Engineering, Sumy State  
University, Sumy, Ukraine

**Leonid Sukhodub**

<https://orcid.org/0000-0002-9350-5766>

Department of Biophysics,  
Biochemistry, Pharmacology, and  
Biomedical Engineering, Sumy State  
University, Sumy, Ukraine

## ANTIOXIDANT PROPERTIES OF OSTEOGENIC APATITE-POLYMER BIOMATERIALS FUNCTIONALIZED WITH PHYTOCOMPOUNDS

**Background.** Innovative methods of regenerating damaged bone involve the use of new materials with incorporated biologically active molecules, stem cells, carbon and metal nanoparticles. Ceramics based on calcium orthophosphates are an alternative to native bone tissue, and their modification with nanoparticles (NPs) to improve the properties and functionality of composites is a new trend in the science of biomaterials. The known toxic effect of NPs on the human body by provoking oxidative stress through the formation of reactive oxygen species (ROS), an excessive amount of which causes DNA damage and death of surrounding cells requires the search for effective antioxidants for biomaterials.

**Materials and Methods.** The study was conducted to review the literature on the use of biologically active compounds of plant origin, characterized by high antioxidant activity and osteoconductive properties, in biomedical engineering.

**Results.** To accelerate implant osseointegration, it is important to protect bone cells from oxidative stress, which increases inflammation and can lead to implant rejection. The use of antioxidants, namely polyphenolic compounds, can improve the biocompatibility of biomaterials and increase their antioxidant properties. The review provides data on the use of such biologically active phytochemicals as extracts of medicinal plants (*Fructus chebulae*, *Aloe vera*, *Camelia sinensis*, *Salvia officinalis*), naringin, quercetin, kaempferol, resveratrol, catechins. By functionalizing biomaterials, the appropriate concentration of bioactive compounds in the implantation zone is maintained, and their release is controlled, which contributes to the neutralization of ROS, the proliferation and osteogenic differentiation of cells with osteogenic potential, the activity of osteoclasts is suppressed, and various signaling pathways are regulated.

**Conclusions.** The analysis of literature sources has shown that polyphenolic compounds are promising phytochemicals used in the synthesis of innovative osteogenic biocomposite materials. The combination of polyphenols with various materials improves the biocompatibility, antioxidant properties, osteoconductivity and osteoinductivity of biomaterials. The ability of plant polyphenols to reduce inflammation and promote tissue regeneration, including bone, makes them promising compounds in biomolecular engineering.

**Keywords:** nanocomposites, nanoparticles, polyphenolic compounds, antioxidants, tissue engineering.

**Corresponding author:** Nataliia Bozhko, Department of Biophysics, Biochemistry, Pharmacology and Biomedical Engineering, Sumy State University, Sumy, Ukraine, e-mail: [natalybozhko@ukr.net](mailto:natalybozhko@ukr.net)

## ABSTRACT

**Наталія Божко**

<https://orcid.org/0000-0001-6440-0175>

Кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Людмила Суходуб**

<https://orcid.org/0000-0002-9350-5766>

Кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Марія Кумеда**

<https://orcid.org/0000-0002-8480-9223>

Кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Павло Січненко**

Кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Леонід Суходуб**

<https://orcid.org/0000-0002-9350-5766>

Кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

## АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ОСТЕОГЕННИХ АПАТИТ-ПОЛІМЕРНИХ БІОМАТЕРІАЛІВ, ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ФІТОСПОЛУКАМИ

Інноваційні методи регенерації пошкодженої кістки передбачають використання нових матеріалів з інкорпорованими біологічно активними молекулами, стовбуровими клітинами, наночастинками вуглецю та металів (НЧ). Кераміка на основі ортофосфатів кальцію є альтернативою нативній кістковій тканині, а її модифікація наночастинками для покращення властивостей та функціональності композитів є новим напрямком у науці про біоматеріали. Відомий токсичний вплив НЧ на організм людини шляхом провокування оксидативного стресу через утворення активних форм кисню (АФК), надмірна кількість яких спричиняє пошкодження ДНК і загибель оточуючих клітин, вимагає пошуку ефективних антиоксидантів для біоматеріалів.

**Матеріали і методи.** Проведено огляд літератури щодо використання біологічно активних сполук рослинного походження, які характеризуються високою антиоксидантною активністю та остеокондуктивними властивостями, в біомедичній інженерії.

**Результати.** Для прискорення остеointegraції імплантату важливо захистити кісткові клітини від оксидативного стресу, який посилює запалення і може призвести до відторгнення імплантату. Застосування антиоксидантів, а саме поліфенольних сполук, може покращити біосумісність біоматеріалів та підвищити їх антиоксидантні властивості. В огляді наводяться дані про використання таких біологічно активних фітосполук, як екстракти лікарських рослин (*Fructus chebulae*, *Aloe vera*, *Camelia sinensis*, *Salvia officinalis*), нарингину, кверцетину, кемпферолу, ресвератролу, катехинів. Шляхом функціоналізації біоматеріалів підтримується відповідна концентрація біоактивних сполук в зоні імплантації, їх вивільнення відбувається контрольовано, що сприяє нейтралізації ROS, проліферації та остеогенній диференціації клітин з остеогенним потенціалом, пригнічується активність остеокластів, регулюються різні сигнальні шляхи.

**Висновки.** Аналіз літературних джерел показав, що поліфенольні сполуки є перспективними фітосполуками для синтезу інноваційних остеогенних біокомпозитних матеріалів. Поєднання поліфенолів з іншими матеріалами покращує біосумісність, антиоксидантні властивості, остеопровідність та

остеоіндуктивність біоматеріалів. Здатність рослинних поліфенолів зменшувати запалення і сприяти регенерації тканин, в тому числі кісткових, робить їх перспективними сполуками в біомолекулярній інженерії.

**Ключові слова:** нанокompозити, наночастинки, поліфенольні сполуки, антиоксиданти, тканинна інженерія.

**Автор, відповідальний за листування:** Наталія Божко, кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедицинської інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна, e-mail: [natalybozhko@ukr.net](mailto:natalybozhko@ukr.net)

## ВСТУП

Одним із критичних факторів для регенеративних процесів у кістковій тканині під час імплантації є пошкодження кісток і ланцюгові реакції, опосередковані утворенням вільних радикалів [1]. Реактивні форми кисню (ROS), такі як перекис водню ( $H_2O_2$ ), гідроксильні ( $\cdot OH$ ) та супероксидні ( $O_2^{\cdot -}$ ) радикали, можуть впливати на довгострокову стабільність кістки або імплантатів. Це стосується особливо механізмів окисного стресу, коли збільшена кількість ROS в організмі перевищує здатність системи антиоксидантного захисту їх нейтралізувати. Внаслідок цього ROS можуть пошкоджувати ДНК, білки та ліпіди, що призводить до ураження клітинних структур. У випадку кісткової тканини наслідком може бути апоптоз остеобластів та остеоцитів, що в свою чергу може сприяти остеокластогенезу - процесу, в якому відбувається руйнування кістки [2, 3].

При перевантаженні антиоксидантних механізмів як у хворих людей або людей похилого віку виробництво ROS підвищується, посилюючи окислювальний стрес організму [4]. Внаслідок посилення окислювального стресу у таких пацієнтів після імплантації відбувається відокремлення матеріалу від навколишньої тканини [5]. Дослідження *in vivo* на лабораторних тваринах продемонструвало, що значні рівні окислювального стресу індукуються в тканинах, що оточують кістковий імплантат [6]. Введення антиоксидантів, таких як вітаміни, фенольні сполуки тощо, може сприяти прискореному загоєнню зламаних кісток та імплантатів завдяки активному поглинанню ROS і, у свою чергу, також забезпечує захист від остеопорозу [6, 7].

Основною проблемою у застосуванні ортопедичних імплантатів у довгостроковій перспективі є ускладнення при остеоінтеграції використаних матеріалів з живою тканиною. Причинами проблеми є багато факторів, в тому числі інфекції, обмежені можливості для формування та ремоделювання кістки, посилене продукування активних форм кисню у середовищі

навколо імплантатів. Для вирішення ускладнень з трансплантацією та з метою розробки інноваційних методів регенерації дефектів кістки, в інженерії кісткової тканини розробляються біоактивні матеріали з інтеграцією скелетів, біологічно активних молекул, стовбурових клітин. Для підвищення регенерації кістки додаються різні типи клітин, ліки та активні сполуки до основи для остеоінтеграції, остеоіндукції та остеокондукції кісткових трансплантатів [8]. Включення остеоіндуктивних молекул до композитів імплантатів створюють певні проблеми, такі як оптимальний метод поєднання з основою, короткий період напіврозпаду, нестабільне вивільнення, високу вартість і швидка деградація. Тому ведеться пошук альтернативних молекул для розробки біокompозитних матеріалів, які були б безпечні, мали високу ефективність і економічно виправдані.

Для прискорення остеоінтеграції імплантату корисно захистити кісткові клітини від окисного стресу, який посилює запалення та може спричинити відторгнення імплантату [9]. Використання антиоксидантів у складі біоматеріалів має значний потенціал у розробці біонанокompозитів для ортопедичного застосування. Клітини мають кілька механізмів для протидії несприятливому впливу активних форм кисню таких як регуляція ферментів, що поглинають вільні радикали, активація факторів транскрипції тощо [10].

Загоєння кісток є складним процесом, у якому беруть участь різні спеціалізовані клітини. Відомо, що успішне загоєння кісток ґрунтується на ретельно скоординованому взаємозв'язку між запальними клітинами та клітинами, що утворюють кістку [11]. За останні роки розроблено декілька стратегій синтезу біоматеріалів, які сприяють загоєнню кісткових дефектів шляхом модуляції імунного мікрооточення, використання завантаження кортикостероїдів, білків, цитокінів, пептидів, іонів металів, але, як правило, вони обмежені переважно високою ціною, гепатотоксичністю, і швидко інактивуються при зберіганні [12, 13, 14]. Однією з

найбільш інноваційних дослідницьких стратегій для усунення зазначеної проблеми є застосування біологічно активних речовин рослинного походження, що володіють остеокондуктивними, антиоксидантними, бактерицидними властивостями для послаблення негативного впливу вільних радикалів [15].

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Метою нашого дослідження був аналіз доступних джерел літератури стосовно використання природних антиоксидантів рослинного походження як додаткових хімічних агентів для функціоналізації остеогенних полікомпонентних біоматеріалів для застосування у біомедичній інженерії.

У науковому дослідженні проведений огляд літературних джерел щодо застосування біологічно активних сполук рослинного походження, що відрізняються високою антиоксидантною активністю та остеокондуктивними властивостями, у біомедичній інженерії. Для синтезу композитних матеріалів для ортопедичного застосування використовуються полікомпонентні похідні лікарських рослин, таких як *Fructus chebulae*, *Aloe vera*, *Camelia sinensis*, фенольні компоненти *Salvia officinalis*. При розробці біоматеріалів застосовують чисті речовини з вираженою біологічною активністю такі як нарингін, кверцетин, кемпферол, ресвератрол, катехіни. Для дослідження було відібрано і проаналізовано більше ніж 70 джерел літератури з питань розробки інноваційних остеогенних біокомпозитних матеріалів,

функціоналізованих природними фітосполуками з антиоксидантними та біогенними властивостями для ортопедичного використання.

### РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ.

Кісткова тканина (Рисунок 1) представлена гетерогенним матеріалом, який складається з органічної і неорганічної фази [16]. Основним компонентом неорганічної фази є кальцій фосфатна кераміка, в т.ч. гідроксиапатит (ГА)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  [17]. Завдяки високій біосумісності, здатності сприяти інфільтрації клітин кісток, кісткового мозку та кровоносних судин синтезований ГА широко використовується в ортопедії та стоматології для заповнення кісткових дефектів або в якості покриттів на металевих імплантах [18, 19]. Недоліками ГА, які обмежують його застосування, є слабкість при навантаженні та крихкість [20]. Покращення механічних властивостей досягається шляхом поєднання кераміки з іншими матеріалами, особливо полімерами, в композитному матеріалі. Окрім задовільних механічних і структурних властивостей, ідеальний кістковий імплантат має бути біоактивним для сприяння утворенню нової кістки. Тому, під час синтезу біокомпозитів проводиться завантаження інших цільових сполук, в тому числі і антиоксидантних. Для посилення біоактивних властивостей кісткових біоматеріалів використовуються натуральні рослини або продукти з них. Антиоксиданти, що вводяться до складу біокомпозитних матеріалів можуть бути як мінорні, так і полікомпонентні (Рисунок 2).

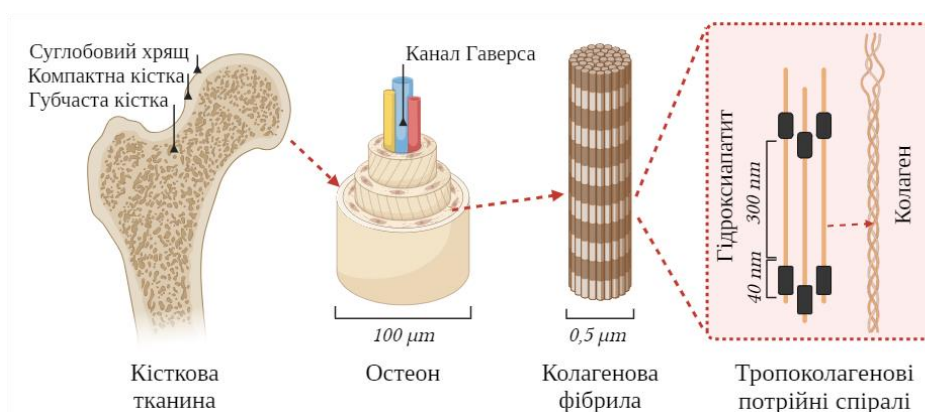


Рисунок 1 – Ієрархічна структура нативної кісткової одиниці. Створено за допомогою BioRender.com

Поліфенольні речовини (Рисунок 3) рослинного походження широко використовуються в біомедицині для профілактики та лікування серцево-судинних, кісткових і ракових захворювань завдяки здатності інгібувати молекулярні шляхи, залучені в генерацію ROS [21]. Поліфеноли впливають на

механічні і біологічні властивості, деградацію полімерів, призначених для регенерації кісткової тканини. Поліфеноли у складі біоматеріалів посилюють прикріплення, проліферацію та диференціацію клітин в дефекті кісткової тканини [22].



Рисунок 2 – Класифікація антиоксидантних сполук. Створено за допомогою BioRender.com (SOD – супероксиддисмутаза; CAT – каталаза; GPx – глутатіонпероксидаза; Trx – тіоредоксин; GSH – глутатіон; GST – глутатіон-S-редуктаза. Етилацетат – етиловий ефір оцтової кислоти або ацетон, утворюється в процесі синтезу кетонівих тіл)

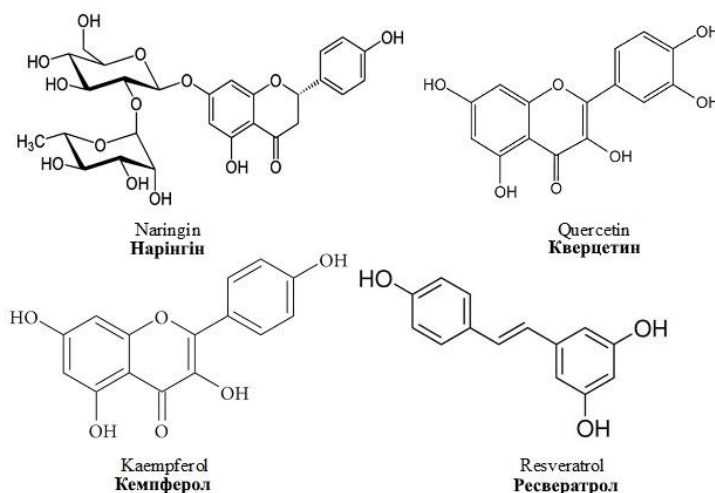


Рисунок 3 – Перспективні поліфенольні антиоксиданти для використання у медицині

Дослідження, проведене Zhao et al. [23] показали, що поліфеноли з терміналії чебула (*Fructus chebulae*) можуть бути використані для біомедичних і фармакологічних застосувань завдяки присутності пірогалолу та гідролізованих танінів. Ці поліфеноли були ефективно включені в желатинові гідрогелі як зшиваючі агенти, забезпечуючи покращені фізичні властивості гідрогелю.

Розроблені багатофункціональні та регенеруючі біоматеріали з додаванням екстракту зеленого чаю (*Camelia sinensis*) [24]. Вони показали механічну міцність, біосумісність та антиоксидантну активність. Крім того, вони сприяють загоєнню діабетичних ран завдяки проангіогенним властивостям.

Запропонований метод синтезу ГА-полімерного матеріалу з вмістом полівінілпіролідону, альгінату натрію та желатину (Рисунок 4). Система була

збагачена додаванням екстракту шавлії звичайної (*Salvia officinalis*) [25]. Встановлено високий загальний вміст поліфенолів у кінцевому продукті, що зумовило антиоксидантну здатність композиту  $86,06 \pm 0,49\%$ . Поступове вивільнення в часі активних речовин *Salvia officinalis* підвищує біологічну цінність біоматеріалу, враховуючи широкий спектр дії екстракту з цієї рослини. Дослідження *in vitro* довели відсутність цитотоксичної дії на еталонні фібробласти. Крім того встановлено, що композити з екстрактами шавлії звичайної можуть сприяти процесу регенерації шляхом міграції моноцитів і активації в місці пошкодження.

У дослідженні [26] були розроблені каркаси з наногідроксиапатиту (nHA) та аніонного колагену, функціоналізовані рослинними екстрактами для відновлення кісткової тканини (Рисунок 5).

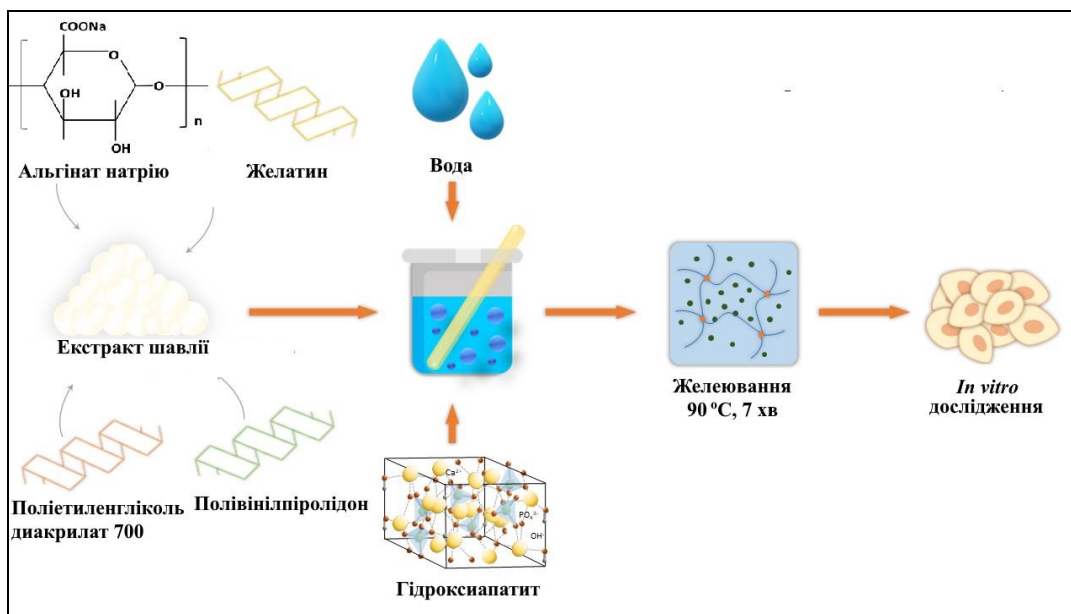


Рисунок 4 – Синтез полімерно-керамічних композитів, насичених екстрактом шавлії лікарської [25]

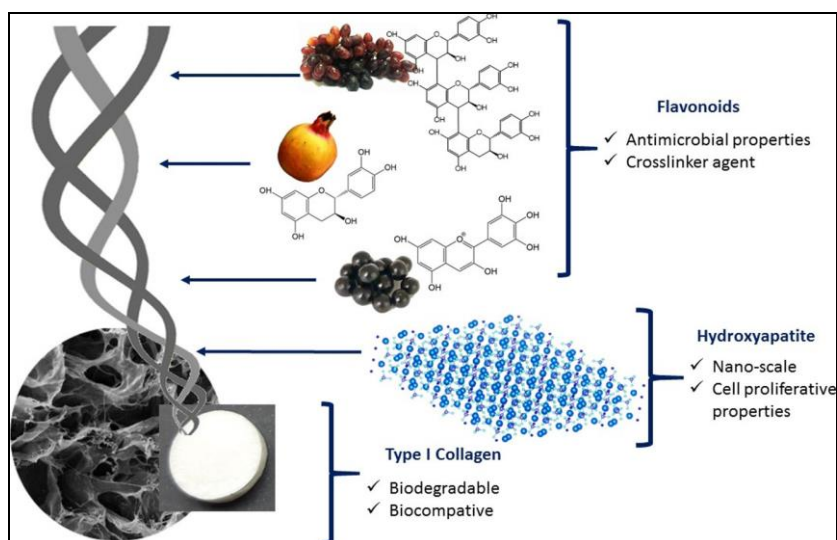


Рисунок 5 – Коллаген-пНА скафолди з вмістом рослинних екстрактів, призначені для регенерації кісткової тканини [26]

Рисунок 5 наводиться як ілюстрація дослідження нанокompозитного матеріалу з використанням фіторечовин. Зшивання колагену для покращення властивостей матеріалів проводили за допомогою екстрактів виноградних кісточок, шкірки граната і шкірки жабутікаби. Використання екстрактів при синтезі біокompозитного матеріалу як зшиваючих агентів сприяло підвищенню ферментативної стійкості і термічній стабільності колагену. Екстракти показали цитотоксичність у досліджуваних концентраціях, тоді як пНА підвищив життєздатність клітин. Скафолди з

екстрактами підвищили життєздатність клітин через 24 години. Поєднання колагену, пНА та рослинних екстрактів є перспективною стратегією розробки нових біоматеріалів для регенерації кісткової тканини.

Автори [27] дослідили, що дубильна кислота, яка володіє антиоксидантними властивостями, може бути перспективним компонентом для біокompозитних плівок на основі ГА для створення біоактивного покриття металевих імплантатів. Встановлено, що даний поліфенол добре адсорбується на гідроксиапатиті і склеює його з

желатином. Розроблена плівка демонструє сильну антиоксидантну активність і багатообіцяючу здатність посилювати остеоінтеграцію між кісткою та імплантатами.

Як джерело біологічно активних сполук для посилення біоактивних властивостей біополімерних композитів було використано *Aloe vera*. Доведено, що *Aloe vera* посилює рухливість і активність біологічних факторів, включених у ріст і регенерацію кісткової тканини [28]. Антиоксидантна активність *Aloe vera* пов'язана зі значним вмістом фенольних компонентів [29]. Близько 18 фенольних компонентів були ідентифіковані в *Aloe vera*, включаючи катехін, синапінову кислоту, кверцетин, гентизинову кислоту та епікатехін [30]. З огляду на різноманітність біологічно активних сполук було використано *Aloe vera* для синтезу біоматеріалів з природними полімерами (альгінат, хітозан) [31, 32], синтетичними біополімерами (PLA, PLGA, PCL) [33], і керамічними матеріалами, такими, як ГА [34],  $\beta$ -трикальцій фосфат ( $\beta$ -TCP) [35].

#### **Кверцетин-вмісні матеріали**

Одним із поширених біофлавоноїдів, що використовуються у біомедицині, є кверцетин (Que). Він має широкий спектр біологічної активності, що свідчить про його роль у профілактиці захворювань і зміцненні здоров'я [36, 37]. Встановлено, що Que пригнічує остеоκластогенез, апоптоз остеоκластів, окислювальний стрес і запалення, одночасно сприяючи остеоκгенезу, ангиогенезу, експресії антиоксидантів, апоптозу адипоцитів і остеоκластів [38, 39]. Також було показано, що Que має складну та конкуруючу дію на сигнальний шлях MAPK (mitogen-activated protein kinase), беручи участь в регуляції кісткового гомеостазу. Que та його глікозидні похідні можна вважати економічним і перспективним засобом для покращення стану кісток.

Que, як флавоноїдну остеоκондуктивну сполуку з антиоксидантними властивостями, використовують в якості компонента біокомпозитних матеріалів. У дослідженні [40] була синтезована біоактивна остеоκондуктивна кераміка, завантажена різними кількостями здатного до остеоκгенезу Que (0, 100, 150 і 200 мкМ). Результати показали, що Que підвищує ступінь осадження ГА та реологічні властивості композиту, а також покращує ін'єкційну здатність біоматеріалу шляхом зменшення в'язкості. У дослідженні [41] були успішно виготовлені нанокompозитні мікросфери Que/nГА/полі(гліколід-ко-ε-капролактон), які мали ефективність інкапсуляції мікросфер 80 %, а вивільнення Que було стабільним. Мікросфери, завантажені Que,

зумовили позитивну імунomodуляцію і сприяли остеоκдиференціації. Було підтверджено *in vivo*, що мікросфери з вмістом Que сприяли бажаному відновленню кісток. Автори [42] розробили модель ГА, функціоналізовану Que з метою отримання нового матеріалу для відновлення кісток. Було отримано зразки із вмістом флавоноїду до 1,3 мас.% у ГА, які показали відносно високу антиоксидантну активність. Підтверджено, що зразки біоматеріалів, завантажених Que, позитивно впливають на мікрооточення імплантованого матеріалу, стимулюючи проліферацію та активність остеоκластів, знижуючи регуляцію остеоκластогенезу та підтримуючи мікроангіогенетичні процеси, необхідні для формування нової кістки.

Que має високу антиоксидантну активність, протизапальні і протиракові властивості, також відома його інгібіторна активність щодо резорбції кісткової тканини [43, 44]. Проте терапевтичне використання Que обмежене його низькою біодоступністю. Для отримання матеріалу з покращеними властивостями була розроблена багатофункціональна система з одночасним використанням Que і алендронату [45]. Que додавали до ГА, функціоналізованого алендронатом. Доведено, що і алендронат, і Que значно знижують життєздатність остеоκластів. Дослідження розроблених матеріалів *in vitro* показали, що вони здатні протидіяти негативному впливу окислювального стресу на життєздатність і диференціювання остеоκластів.

Біоматеріали на основі ГА та природного полімеру альгінату натрію, леговані мікро-, наночастинками ZnO та іонами Zn<sup>2+</sup> (Рисунок 6) були функціоналізовані Que та екстрактом розмарину. Обидва типи антиоксидантів (Que та екстракт розмарину) рівномірно вбудовуються в матрикс альгінату, що в подальшому уповільнює їх дифузію. Дані матеріали демонструють різний рівень антиоксидантної активності в залежності від легуючих компонентів [46].

Недоліками кісткових трансплантантів є їх обмежена доступність та знижена остеоκіндуктивність [47]. Розробка тканинно-інженерних композитів з включенням поліфенольних сполук рослинного походження має значні переваги завдяки їх низькій вартості, швидкому часу відновлення та зменшенню супутніх ризиків, таких як численні операції, інфекції та імунне відторгнення [48, 49].

#### **Нарингін-вмісні матеріали**

Розроблені композитні матеріали з вмістом нарингину [50]. Нарингін - природний флавоноїд, який відрізняється безпечністю, відсутністю

токсичної дії, високою біологічною активністю та невеликою вартістю виробництва. Додавання нарингїну до біокомпозитних матеріалів на основі пГА і колагену підвищує остеогенну здатність композитних скаффолдів, посилює експресію факторів, пов'язаних з остеогенезом, що сприяє проліферації остеобластів і прискорює ремоделювання та відновлення кісткової тканини.

Zhao та ін. [51] розробили біоміметичну пористу структуру з остеоіндуктивною та ангіогенною

активністю на основі фіброїну шовку та ГА - SF/HAp, наповнену нарингїном, який продемонстрував сприятливу здатність до біологічного розкладання, біосумісність та остеоіндуктивність *in vitro* та *in vivo*. Дослідження *in vivo* протягом 4 тижнів продемонстрували посилене формування кісткової тканини на моделях дефекту дистального відділу стегнової кістки кролика. Крім того, нарингін посилює ангіогенез *in vivo* та *in vitro*.

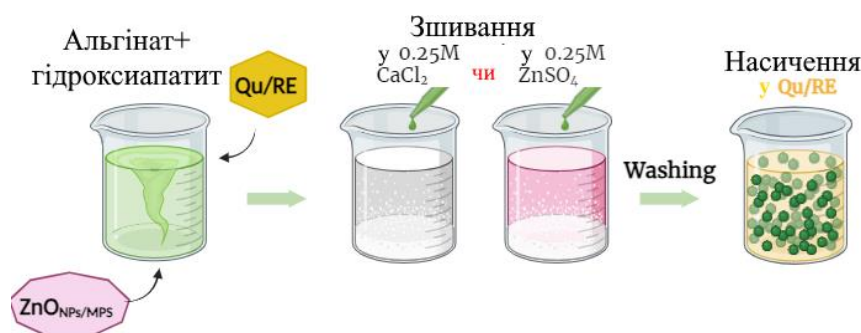


Рисунок 6 – Схема синтезу альгінат-апатит-цинк вмісних композитних матеріалів з *Qu* та екстрактом розмарину [46]

Для керованої кісткової регенерації з одночасним контролем запалення розроблений 3D каркас подвійної доставки ліків, завантажений партенолідом і нарингїном [52]. Показано, що 3D скаффолд, завантажений партенолідом і нарингїном, демонструє послідовне швидке вивільнення партеноліду, та більш тривалий реліз нарингїну. На моделі дефекту фенестрації щура доведено, що група з розробленим скаффолдом значно збільшила об'ємну фракцію регенованої кістки порівняно з контрольною групою.

Аналогічні результати отримані в дослідженні ефективності волокнистої сітки, завантаженої нарингїном [53]. Експерименти *in vitro* показали тривалий і стабільний профіль вивільнення нарингїну. Матеріали, завантажені нарингїном, сприяють посиленню росту клітин і представляють перспективний волокнистий сітчастий матеріал для керованої терапії кісткової регенерації.

Окрім сприяння остеоінтеграції важливою ціллю при розробці і дослідженні ортопедичних імплантатів є контроль розвитку і запобігання інфекційним процесам. З метою поєднання обох зазначених ефектів розроблене багатофункціональне мінералізоване колагенове покриття на титані за допомогою нанокристалів металоорганічної основи з використанням нарингїну для посилення остеоінтеграції та запобігання бактеріальній інфекції [54]. Внесення нарингїну до складу

композитного матеріалу посилює проліферацію, остеогенну диференціацію та мінералізацію мезенхімальних стовбурових клітин. Разом з тим спостерігався антибактеріальний ефект у відношенні до *Staphylococcus aureus*. Кінетика вивільнення нарингїну контролювалася через концентрацію металоорганічної основи та нарингїну. Розробка подібних матеріалів з використанням нарингїну є елементом нової стратегії створення багатофункціональних ортопедичних матеріалів для посилення остеоінтеграції та контролю росту мікробних клітин.

#### Кемпферол-вмісні матеріали

Ще одним біологічно активним флавоноїдом з остеогенними властивостями є кемпферол [55]. Кемпферол має позитивний вплив на збереження кісткової тканини у новонароджених щурів, на моделях остеопорозу і переломів кісток. Він інгібує адипогенез, запалення, оксидативний стрес, гальмує остеокластичну аутофагію та остеобластний апоптоз, активує остеобластну аутофагію [56, 57]. Цей флавоноїд виявляє сприятливий вплив на скелет, тому є потенційно ефективним для тканинної інженерії. Tsuchiya та ін. [58] показали, що адсорбований кемпферол на поверхні імплантатів  $TiO_2$  призводить до хороших клітинних відповідей з точки зору клітинної проліферації, активності лужної фосфатази та остеогенної диференціації. Кемпферол, завантажений на



імпланти TiO<sub>2</sub> сприяє морфогенезу кістки на ранніх стадіях остеоінтеграції. Доведено, що іммобілізація кемпферолу на імплантатах є ефективною стратегією сприяння регенерації кістки навколо місця.

В іншому дослідженні [59] проводили оцінку *in vitro* та *in vivo* остеогенної здатності та біологічних особливостей скафолдів для інженерії кісткової тканини на основі біоактивного скла 58S із зеїновим покриттям, що містять кемпферол. Встановлено, що присутність кемпферолу спричиняє більші відкладення кальцію, підвищення активності лужної фосфатази, посилення гена, специфічного для кісток *in vitro*. Дослідження *in vivo* підтвердило, що скафолди з кемпферолом посилюють утворення нової кістки, що призводить до повної її регенерації. Поєднання фізичних властивостей покритих каркасів з остеогенним ефектом кемпферолу є однією з нових стратегій регенерації кісткової тканини.

Wang та ін. [60] досліджували ефект остеоінтеграції кемпферолу, навантаженого на поверхню мікронаноморфних імплантатів у щурів з оваріектомією. Показано, що мікронанокомпозитне покриття, завантажене кемпферолом, покращило здатність остеоінтеграції імплантатів у щурів з остеопорозом. Кемпферол, навантажений на поверхню імплантату, має остеогенну дію, і тривале повільне вивільнення було корисним для зниження остеопорозу. Подвійний ефект мікронаноструктури імплантату та кемпферолу сприяв ранній остеоінтеграції імплантату.

Розроблений 3D-пористий каркас з наночастинками альбуміну і полікапролактону з різними концентраціями кемпферолу. Каркаси були синтезовані з діаметром пор від 50 мкм до 300 мкм, що є важливим для проникнення цільових сполук. Встановлено, що вивільнення кемпферолу відбувалося протягом 20 днів [61]. Аналіз *in vitro* з остеобластами людини показав, що біоматеріали не були токсичними та мали значний остеогенний потенціал завдяки посиленню активності лужної фосфатази та мінералізації. Синтезовані каркаси є перспективним матеріалом для інженерії кісткової тканини.

#### **Ресвератрол-вмісні матеріали**

Іншим представником поліфенольних речовин рослинного походження з широко відомими біологічними, і, в тому числі, антиоксидантними, властивостями є ресвератрол. Ресвератрол – фітоалексин, похідне транс-стильбену. В рослинах синтезується як протигрибковий та антибактеріальний агент у відповідь на інфікування патогенами. На сьогоднішній день ресвератрол є популярним нутрицевтиком з широким спектром

фармакологічних властивостей, в тому числі протипухлинних, протизапальних, антиоксидантних, нейропротекторних, кардіопротекторних тощо [62, 63]. Здатність ресвератролу зменшувати процес запалення і сприяти регенерації тканин, в тому числі і кісткових, роблять його перспективною сполукою в біомолекулярній інженерії.

Відома розробка композитних мікросфер наногідроксиапатиту (n-НА)/ ресвератролу (Res)/ хітозану (CS) для створення сприятливого мікрооточення та покращення остеогенезу завдяки локальному тривалому вивільненню ресвератролу [64]. *In vitro* підтверджено доцільність використання мікросфер n-НА/Res/CS для контрольованого вивільнення ресвератролу. Розроблений композит демонстрував протизапальну активність, яка прямо пропорційно залежала від концентрації ресвератролу. Протизапальну дію сполук пов'язують з їх антиоксидантним потенціалом. Під час регенерації тканини та імплантації скафолду неконтрольований розвиток високого рівня оксидативного стресу може пошкоджувати тканини або перешкоджати клітинному відновленню [65]. В дослідженні [64] було показано, що ресвератрол має цитопротекторну дію через зниження експресії ROS. В експерименті *in vivo* після імплантації в кісткові дефекти виростків стегнової кістки щура з остеопорозом показано, що композитні мікросфери з вищим ступенем навантаження ресвератролом покращували загоєння переломів, а тварини продемонстрували сильнішу здатність до ремоделювання кістки.

Інша група вчених розробила композитний нановолокнистий скафолд з антиоксидантними та остеогенними властивостями [66]. Нановолокна на основі полімолочної кислоти та органофільного монтморилоніту були виготовлені за допомогою методу електроспінінгу, при цьому ресвератрол використовувався як антиоксидант, який сприяє остеогенній диференціації. Антиоксидантна активність готових скафолдів становила 83,75 %, що практично відповідає активності чистого ресвератролу. Дослідження біосумісності скафолдів не показали жодного токсичного впливу на мезенхімальні стовбурові клітини жирової тканини людини (hASC). Рівень лужної фосфатази, остеокальцину та остеопонтину був підвищений для hASC, культивованих на нановолокнистому каркасі PLA/OMMT/RSV. Таким чином, композитні нановолокна навантажені ресвератролом з антиоксидантними властивостями та властивостями остеогенезу можуть бути використані для регенерації кісткової тканини.

На 3D-принтері був надрукований біокомпозитний скафолд на основі полімолочної кислоти з полікапролактоновою основою та наночастинками альбуміну, наповнені ресвератролом [67]. Встановлено, що синтезований скафолд мав однорідний розподіл ресвератролу по всій поверхні, а також ресвератрол був присутній в аморфній фазі скафолда, що покращувало його розчинення. Концентрація ресвератролу в наночастинках модулює його вивільнення зі скафолдів. В експерименті *in vitro* протягом 16 днів встановлено, що уповільнене вивільнення ресвератролу посилює остеогенний потенціал біокомпозитів. Показано, що скафолди можуть бути потенційною матрицею для регенерації кісток завдяки властивій їм здатності вивільняти ресвератрол контрольованим способом.

Аналогічні результати отримані авторами [68] при дослідженні властивостей скафолдів для лікування дефектів кісток, синтезованих за допомогою техніки термічно індукваного розділення фаз, які містять  $\epsilon$ -капролактон, полімолочну кислоту і нановолокно желатину з додаванням 5% ресвератролу. При додаванні ресвератролу підвищувалася життєздатність клітин, покращувалася регенерація кісткової тканини в області кісткового дефекту.

#### **Катехін-вмісні матеріали**

Ще однією біологічно активною сполукою для синтезу біокомпозитів є катехін та його похідні. Катехін за хімічною природою є флаван-3-олом, один із флавоноїдів, який має багато терапевтичних ефектів [69]. Катехіни показали позитивний ефект при загоєнні ран, у тканинній інженерії, у складі протезних імплантатів.

В дослідженні [70] були синтезовані наночастинки ГА, хімічно функціоналізовані 3-амінопропілтриетоксисиланом для покращення біоактивності ГА. Наночастинки були кон'юговані з природним антиоксидантом катехіном. Доведено, що функціоналізовані катехіном наночастинки ГА мають високу антиоксидантну активність, сприяють остеогенній диференціації в пухлинних клітинах, що супроводжується зменшенням продукування ROS.

В іншому дослідженні [71] розробили композитні скафолди для інженерії кісткової тканини на основі желатинової камеді і желатинового гідрогелю, збагаченого похідним катехіну – епігалокатехінгалатом, завантаженим мікрочастинками  $\text{CaCO}_3$  і підданим ферментативній мінералізації фосфатом кальцію (СаР). Додавання епікагалотехінгалату до біокомпозиту знижувало його цитотоксичність. Така модифікація позитивно вплинула на біосумісність каркасів з кістковими

клітинами, що робить їх перспективними для регенерації кісткової тканини.

Синтезовані волокна [72] для імітації позаклітинного матриксу, що посилюють остеоіндукцію з використанням епігалокатехінгалату. Встановлено, що волокна з покриттям епігалокатехінгалатом ефективно передають остеоіндуктивні сигнали та сигнали поглинання. Трансплантація *in vivo* сфероїдів hADSCs з розробленими волокнами значно сприяла регенерації кістки черепа.

#### **ВИСНОВКИ**

Ускладнення при остеоінтеграції є основною проблемою у застосуванні ортопедичних імплантатів. Основними причинами є запалення, інфекції, обмежені можливості для формування та ремодельовання кістки, посилене продукування активних форм кисню (ROS) у середовищі навколо імплантатів. Тому для регенерації тканин необхідні антиоксидантні та остеоіндуктивні засоби. Дані, опрацьовані з літературних джерел, чітко демонструють стратегічний напрямок розробки перспективних біоматеріалів, які функціоналізуються різними біологічно активними сполуками природного походження, пропонуючи ефективне рішення покращення здатності остеоінтеграції імплантатів і прискорення загоєння.

Аналіз літературних джерел показав, що перспективними фітосполуками, які застосовуються при синтезі інноваційних остеогенних біокомпозитних матеріалів, є поліфенольні сполуки. Поєднання поліфенолів як у вигляді екстрактів різних рослин, так і у мінорному стані, з різними матеріалами за допомогою ефективних методів синтезу покращує біосумісність, механічні властивості, остеопровідність і остеоіндуктивність біоматеріалів. Здатність поліфенолів рослинного походження зменшувати процес запалення і сприяти регенерації тканин, в тому числі і кісткових, роблять їх перспективними сполуками в біомолекулярній інженерії. В огляді наводяться дані про використання таких біологічно активних фітосполук, як екстракти лікарських рослин (*Fructus chebulae*, *Aloe vera*, *Camelia sinensis*, *Salvia officinalis*), нарингину, кверцетину, кемпферолу, ресвератролу, катехинів. Шляхом функціоналізації біоматеріалів підтримується відповідна концентрація біоактивних сполук в зоні імплантації, їх вивільнення відбувається контрольовано, що сприяє нейтралізації ROS, проліферації та остеогенній диференціації клітин з остеогенним потенціалом, пригнічується активність остеокластів, регулюються різні сигнальні шляхи.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Незважаючи на те, що в поточних дослідженнях досліджується ефективність і поведінка біоактивних сполук при їх вивільненні з імплантату, практично відсутні дані про фармацевтичну поведінку сполук *in vivo*. Тому перспективи подальших досліджень заключаються у дослідженні профілю вивільнення сполуки в моделі *in vivo*. Типи матеріалів і стратегії завантаження також заслуговують на подальшу увагу та оптимізацію для підвищення ефективності систем доставки антиоксидантних сполук.

## ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори зробили значний внесок у написання початкової та переглянутої версії цього документа. Вони несуть повну відповідальність за цілісність усіх аспектів роботи.

## ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Робота виконана за грантової підтримки Міністерства освіти і науки України в рамках НДР 0122U000775.

## КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bădilă A. E., Rădulescu D. M., Ilie A., Niculescu A. G., Grumezescu A. M., Rădulescu A. R. Bone Regeneration and Oxidative Stress: An Updated Overview. *Antioxidants*. 2022;11:318. <https://doi.org/10.3390/antiox11020318>
- Qin D., Zhang H., Zhang H., Sun T., Zhao H., Lee W. H. Anti-osteoporosis effects of osteoking via reducing reactive oxygen species. *Journal of ethnopharmacology*. 2019;244: 112045. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112045>
- Agidighi T. S., Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(14):3576. <https://doi.org/10.3390/ijms20143576>
- Nattagh-Eshstivani E., Gheflati A., Barghchi H., Rahbarinejad P., Hachem K., Shalaby M. N., Pahlavani N. The role of Pycnogenol in the control of inflammation and oxidative stress in chronic diseases: *Molecular aspects. Phytotherapy Research*. 2022;36(6):23522374. <https://doi.org/10.1002/ptr.7454>
- Cerqueni G., Scalzone A., Licini C., Gentile P., Mattioli-Belmonte M. Insights into oxidative stress in bone tissue and novel challenges for biomaterials. *Materials Science and Engineering*. 2021;130:112433. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112433>
- Farahi H., Mashhadi-Rafie S., Jahandideh A., Asghari A., Shirazi-Beheshtiha S. H. Evaluation of possible beneficial effect of tricalcium phosphate/collagen (TCP/Collagen) nanocomposite scaffold on bone healing in rabbits: biochemical assessments. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. 2019;14(2):162-172. <https://doi.org/10.22034/ivsa.2019.193769.1189>
- Shao M., Bigham A., Yousefiasl S., Yiu C. K., Girish Y. R., Ghomi M., Wu A. Recapitulating antioxidant and antibacterial compounds into a package for tissue regeneration: dual function materials with synergistic effect. *Small*. 2023;19:2207057. <https://doi.org/10.1002/sml.202207057>
- Shi G., Yang C., Wang Q., Wang S., Wang G., Ao R., Li D. Traditional Chinese medicine compound-loaded materials in bone regeneration. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2022;10:851561. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.851561>
- Żukowski P., Maciejczyk M., Waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Archives of Oral Biology*. 2018;92:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.04.018>
- Marcucci G., Domazetovic V., Nediani C., Ruzzolini J., Favre C., Brandi M. L. Oxidative stress and natural antioxidants in osteoporosis: Novel preventive and therapeutic approaches. *Antioxidants*. 2023;12(2):373. <https://doi.org/10.3390/antiox12020373>
- Han C., Guo M., Bai J., Zhao L., Wang L., Song W., Zhang P. Quercetin-loaded nanocomposite microspheres for chronologically promoting bone repair via synergistic immunoregulation and osteogenesis. *Materials & Design*. 2022;222:111045. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111045>
- Li M., Wei F., Yin X., Xiao L., Yang L., Su J., Zhou Y. Synergistic regulation of osteoimmune microenvironment by IL-4 and RGD to accelerate osteogenesis. *Materials Science and Engineering*. 2020;109:110508. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110508>
- Fu M., Li J., Liu M., Yang C., Wang Q., Wang H., Sun G. Sericin/Nano-Hydroxyapatite Hydrogels Based on Graphene Oxide for Effective Bone Regeneration via Immunomodulation and Osteoinduction. *International Journal of Nanomedicine*. 2023;18:1875-1895. <https://doi.org/10.2147/IJN.S399487>
- Xue H., Zhang Z., Lin Z., Su J., Panayi A. C., Xiong Y., Liu G. Enhanced tissue regeneration through immunomodulation of angiogenesis and osteogenesis

- with a multifaceted nanohybrid modified bioactive scaffold. *Bioactive materials*. 2022;18:552-568. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.05.023>
15. Kasote D.M., Katyare S.S., Hedge M.V., Bae H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *International Journal of Biological Sciences*. 2015;11(8):982-991. <https://doi.org/10.7150/ijbs.12096>
  16. Gonçalves A.M., Moreira A., Weber A., Williams G.R., Costa P.F. Osteochondral Tissue Engineering: The Potential of Electrospinning and Additive Manufacturing. *Pharmaceutics*. 2021;13:983. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070983>
  17. Fendi F., Abdullah B., Suryani S., Usman A. N., Tahir D. Development and application of hydroxyapatite-based scaffolds for bone tissue regeneration: A systematic literature review. *Bone*. 2024;183:117075. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117075>
  18. Nasar A. *Hydroxyapatite and its coatings in dental implants*. [Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry]. 2019;145-160. Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813742-0.00008-0>
  19. Bai Y., Kanno T., Tatsumi H., Miyamoto K., Sha J., Hideshima K., Matsuzaki Y. Feasibility of a three-dimensional porous uncalcined and unsintered hydroxyapatite/poly-d/l-lactide composite as a regenerative biomaterial in maxillofacial surgery. *Materials*. 2018;11(10):2047. <https://doi.org/10.3390/ma11102047>
  20. Siddiqui H.A., Pickering K.L., Mucalo M.R. A review on the use of hydroxyapatite-carbonaceous structure composites in bone replacement materials for strengthening purposes. *Materials*. 2018;11(10):1813. <https://doi.org/10.3390/ma11101813>
  21. Cerqueni G., Scalzone A., Licini C., Gentile P., Mattioli-Belmonte M. Insights into oxidative stress in bone tissue and novel challenges for biomaterials. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;130:112433. <https://doi.org/10.3390/antiox11020318>
  22. Raja I.S., Preeth D.R., Vedhanayagam M., Hyon S., Lim D., Kim B., Rajalakshmi S., Han D.W. Polyphenols-loaded electrospun nanofibers in bone tissue engineering and regeneration. *Biomaterial Research*. 2021;25:29. <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00229-3>
  23. Zhao Y., Sun Z. Effects of gelatin-polyphenol and gelatin–genipin cross-linking on the structure of gelatin hydrogels. *International Journal of Food Properties*. 2017;20(3):S2822-S2832. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1381111>
  24. Zhao X., Pei D., Yang Y., Xu K., Yu J., Zhang Y., Zhang Q., He G., Zhang Y., Li A., Cheng Y., Chen X. Green tea derivative driven smart hydrogels with desired functions for chronic diabetic wound treatment. *Advanced functional materials*. 2021;31(18):2009442. <https://doi.org/10.1002/adfm.202009442>
  25. Słota D., Florkiewicz W., Piętak K., Szwed A., Włodarczyk M., Siwińska M., Rudnicka K., Sobczak-Kupiec A. Preparation, Characterization, and Biocompatibility Assessment of Polymer-Ceramic Composites Loaded with *Salvia officinalis* Extract. *Materials*. 2021;14:6000. <https://doi.org/10.3390/ma14206000>
  26. Garcia C. F., Marangon C. A., Massimino L. C., Klingbeil M. F. G., Martins V. C. A., de Guzzi Plepis A. M. Development of collagen/nanohydroxyapatite scaffolds containing plant extract intended for bone regeneration. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;123:111955. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111955>
  27. Zhu Y., Zhou D., Zan X., Ye Q., Sheng S. Engineering the surfaces of orthopedic implants with osteogenesis and antioxidants to enhance bone formation in vitro and in vivo. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022;212:112319. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112319>
  28. Hashemi S.A., Madani S.A., Abediankenari S. The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds. *BioMed Research International*. 2015;2015:14216. <https://doi.org/10.1155/2015/714216>
  29. Usman M., Alam M. Aloe vera: A Multipurpose Plant, A review. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*. 2024;25(13):536-550.
  30. Heś M., Dziedzic K., Górecka D., Jędrusek-Golińska A., Gujska E. Aloe vera (L.) Webb.: natural sources of antioxidants—a review. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2019;74:255-265. <https://doi.org/10.1007/s11130-019-00747-5>
  31. Yoshida C. M., Pacheco M. S., de Moraes M. A., Lopes P. S., Severino P., Souto E. B., da Silva C. F. Effect of chitosan and Aloe vera extract concentrations on the physicochemical properties of chitosan biofilms. *Polymers*. 2021;13(8):1187. <https://doi.org/10.3390/polym13081187>
  32. Isfandiary A., Widiyanti P., Hikmawati D. Composite of chitosan-collagen-aloe vera for scaffolds application on skin tissue. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering*. 2017;32:82-89. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/JBBBE.32.82>
  33. Garcia-Orue I., Gainza G., Gutierrez F. B., Aguirre J. J., Evora C., Pedraz J. L., Igartua M. Novel nanofibrous dressings containing rhEGF and Aloe vera for wound healing applications. *International journal of pharmaceutics*. 2017;523(2):556-566. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.006>
  34. Shanmugavel S., Reddy V. J., Ramakrishna S., Lakshmi B. S., Dev V. G. Precipitation of hydroxyapatite on electrospun polycaprolactone/aloe vera/silk fibroin nanofibrous scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomaterials Applications*. 2013;29(1):46-58. <https://doi.org/10.1177/0885328213513934>
  35. Tasomara R., Herdianto N., Gustiono D., Rahmania A.W., Hakim H., Lukmana. Characterization of Mesoporous Biphasic Calcium Phosphate Synthesized

- Using Chitosan and Aloe Vera Template. *MSF*. 2021;1028:339–45. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/msf.1028.339>
36. Lesjak M., Beara I., Simin N., Pintac D., Majkic T., Bekvalac K., Orcic D., Mimica-Dukic N. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods*. 2018;40:68–75. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.047>
  37. Wong S. K., Chin K. Y., Ima-Nirwana S. Quercetin as an agent for protecting the bone: a review of the current evidence. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17):6448. <https://doi.org/10.3390/ijms21176448>
  38. Wang N., Wang L., Yang J., Wang Z., Cheng L. Quercetin promotes osteogenic differentiation and antioxidant responses of mouse bone mesenchymal stem cells through activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway. *Phytotherapy Research*. 2021;35(5):2639–2650. <https://doi.org/10.1002/ptr.7010>
  39. Oh J. H., Karadeniz F., Seo Y., Kong C. S. Effect of quercetin 3-O- $\beta$ -D-galactopyranoside on the adipogenic and osteoblastogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(21):8044. <https://doi.org/10.3390/ijms21218044>
  40. Sohrabi M., Hesaraki S., Shahrezaee M., Shams-Khorasani A., Roshanfar F., Glasmacher B., Makvandi P. Antioxidant flavonoid-loaded nano-bioactive glass bone paste: in vitro apatite formation and flow behavior. *Nanoscale Advances*. 2024;6(3):1011–1022. <https://doi.org/10.1039/D3NA00941F>
  41. Han C., Guo M., Bai J., Zhao L., Wang L., Song W., Zhang P. Quercetin-loaded nanocomposite microspheres for chronologically promoting bone repair via synergistic immunoregulation and osteogenesis. *Materials & Design*. 2022;222:111045. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111045>
  42. Forte L., Torricelli P., Boanini E., Gazzano M., Rubini K., Fini M., Bigi A. Antioxidant and bone repair properties of quercetin-functionalized hydroxyapatite: An in vitro osteoblast-osteoclast-endothelial cell co-culture study. *Acta biomaterialia*. 2016;32:298–308. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.12.013>
  43. Azeem M., Hanif M., Mahmood K., Ameer N., Chughtai F. R. S., Abid U. An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: A review. *Polymer Bulletin*. 2023;80(1):241–262. <https://doi.org/10.1007/s00289-022-04091-8>
  44. Wong S. K., Chin K. Y., Ima-Nirwana S. Quercetin as an agent for protecting the bone: a review of the current evidence. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17):6448. <https://doi.org/10.3390/ijms21176448>
  45. Forte L., Torricelli P., Boanini E., Rubini K., Fini M., Bigi A. Quercetin and alendronate multi-functionalized materials as tools to hinder oxidative stress damage. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017;105(12):3293–3303. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36192>
  46. Sukhodub, L., Bozhko, N., Kumed, M., Sukhodub, L. Antioxidant Potential of Quercetin and Rosemary Extract as Components of Nanometric Apatite Biopolymer Materials for Osteoplasty. 2024; <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4793147>
  47. Gillman C. E., Jayasuriya A. C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;130:112466. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112466>
  48. Marrazzo P., O'Leary C. Repositioning Natural Antioxidants for Therapeutic Applications in Tissue Engineering. *Bioengineering*. 2020;7:104. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7030104>
  49. Checinska K., Checinski M., Cholewa-Kowalska K., Sikora M., Chlubek D. Polyphenol-Enriched Composite Bone Regeneration Materials: A Systematic Review of In Vitro Studies. *International Journal Molecular Science*. 2022;23:7473. <https://doi.org/10.3390/ijms23137473>
  50. Zuo Y., Li Q., Xiong Q., Li J., Tang C., Zhang Y., Wang D. Naringin release from a nano-hydroxyapatite/collagen scaffold promotes osteogenesis and bone tissue reconstruction. *Polymers*. 2022;14(16):3260. <https://doi.org/10.3390/polym14163260>
  51. Zhao Z. H., Ma X. L., Zhao B., Tian P., Ma J. X., Kang J. Y., Sun L. Naringin-inlaid silk fibroin/hydroxyapatite scaffold enhances human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-based bone regeneration. *Cell Proliferation*. 2021;54(7):e13043. <https://doi.org/10.1111/cpr.13043>
  52. Guo Z., Bo D., He P., Li H., Wu G., Li Z., Li Q. Sequential controlled-released dual-drug loaded scaffold for guided bone regeneration in a rat fenestration defect model. *Journal of materials chemistry B*. 2017;5(37):7701–7710. <https://doi.org/10.1039/c7tb00909g>
  53. Guo Z., Wu S., Li H., Li Q., Wu G., Zhou C. In vitro evaluation of electrospun PLGA/PLLA/PDLLA blend fibers loaded with naringin for guided bone regeneration. *Dental materials journal*. 2018;37(2):317–324. <https://doi.org/10.4012/dmj.2016-220>
  54. Yu M., You D., Zhuang J., Lin S., Dong L., Weng S., Zhang B., Cheng K., Weng W., Wang H. Controlled release of naringin in metal-organic framework-loaded mineralized collagen coating to simultaneously enhance osseointegration and antibacterial activity. *ACS applied materials & interfaces*. 2017;14(9(23)):19698–705. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b05296>
  55. 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. <https://doi.org/10.3390/nu15040919>
  56. Wong S.K., Chin K.Y., Ima-Nirwana S. The osteoprotective effects of kaempferol: the evidence from in vivo and in vitro studies. *Drug design, development*

- and therapy. 2019;13:3497-3514.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S227738>
57. Liu H., Yi X., Tu S., Cheng C., Luo J. Kaempferol Promotes BMSC Osteogenic Differentiation and Improves Osteoporosis by Downregulating miR-10a-3p and Upregulating CXCL12. *Mol. Cel Endocrinol* 2021;520:111074.  
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111074>
  58. Tsuchiya S., Sugimoto K., Kamio H., Okabe K., Kuroda K., Okido M., Hibi H. Kaempferol-immobilized titanium dioxide promotes formation of new bone: effects of loading methods on bone marrow stromal cell differentiation in vivo and in vitro. *International Journal of Nanomedicine*. 2018;1665-1676.  
<https://doi.org/10.2147/IJN.S150786>
  59. Ranjbar F.E., Farzad-Mohajeri S., Samani S., Saremi J., Khademi R., Dehghan M.M., Azami M. Kaempferol-loaded bioactive glass-based scaffold for bone tissue engineering: in vitro and in vivo evaluation. *Scientific Reports*. 2023;13(1):12375.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-39505-8>
  60. Wang A., Yuan W., Song Y., Zang Y., Yu Y. Osseointegration effect of micro-nano implants loaded with kaempferol in osteoporotic rats. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10:842014.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.842014>
  61. Moorthy T., CH M.N., Anburaj G., Ahmed S. S., Gopinath V., Munuswamy-Ramanujam G., Kamath M. S. Controlled release of kaempferol from porous scaffolds augments in-vitro osteogenesis in human osteoblasts. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;83:104396.  
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104396>
  62. Malviya V., Tawar M., Burange P., Jodh R. A Brief Review on Resveratrol. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2022;12(02):157-162.  
<https://doi.org/10.52711/2231-5659.2022.00027>
  63. Zhang L.X., Li C.X., Kakar M.U., Khan M.S., Wu P.F., Amir R.M., Li J.H. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2021;143:112164.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112164>
  64. Li L., Yu M., Li Y., Li Q., Yang H., Zheng M., Han Y., Lu D., Lu S., Gui L. Synergistic anti-inflammatory and osteogenic n-HA/ resveratrol/ chitosan composite microspheres for osteoporotic bone regeneration. *Bioactive Materials*. 2021;6(5):1255-1266.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.10.018>
  65. Biswas L., Niveria K., Verma A. K. Paradoxical role of reactive oxygen species in bone remodelling: implications in osteoporosis and possible nanotherapeutic interventions. *Exploration of Medicine*. 2022;3(4):393-413.  
<https://doi.org/10.37349/emed.2022.00102>
  66. Karimi-Soflou R., Mohseni-Vadeghani E., Karkhaneh A. Controlled release of resveratrol from a composite nanofibrous scaffold: Effect of resveratrol on antioxidant activity and osteogenic differentiation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2022;110(1): 21-30.  
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.37262>
  67. Sri K. H., Ganapathy D., Nallasamy D., Venugopalan S., Sivaswamy V., Kamath S. M. Sustained release of resveratrol from fused deposition modelling guided 3D porous scaffold for bone tissue engineering. *Process Biochemistry*. 2023;131:188-198.  
<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2023.06.001>
  68. de Nadai Dias F. J., de Andrade Pinto S. A., Rodrigues dos Santos Jr A., Mainardi M. D. C. A. J., Rischka K., de Carvalho Zavaglia C. A. Resveratrol-loaded polycaprolactone scaffolds obtained by rotary jet spinning. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*. 2022;27(5):289-301.  
<https://doi.org/10.4015/S1016237223500278>
  69. Alavi M., Yarani R., Sreedharan M., Thomas S. Micro and nanoformulations of catechins for therapeutic applications: recent advances and challenges. *Micro Nano Bio Aspects*. 2023;2(1):8-19.  
<https://doi.org/10.22034/MNBA.2023.382922.1021>
  70. Sistanipour E., Meshkini A., Oveisi H. Catechin-conjugated mesoporous hydroxyapatite nanoparticle: A novel nano-antioxidant with enhanced osteogenic property. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2018;169:329-339.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.05.046>
  71. Pietryga K., Panaite A. A., Pamuła E. Composite scaffolds enriched with calcium carbonate microparticles loaded with epigallocatechin gallate for bone tissue regeneration. *Engineering of Biomaterials*. 2022;166:12-21.  
<https://doi.org/10.34821/eng.biomat.166.2022.12-21>
  72. Byun H., Jang G. N., Lee J., Hong M. H., Shin H., Shin H. Stem cell spheroid engineering with osteoinductive and ROS scavenging nanofibers for bone regeneration. *Biofabrication*. 2021;13(3):034101.  
<https://doi.org/10.1088/1758-5090/abd56c>

Received 23.05.2024

Accepted 12.07.2024

Одержано 23.05.2024

Затверджено до друку 12.07.2024

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Наталія Божко

<https://orcid.org/0000-0001-6440-0175>

доцент, к.с.г.н., кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Людмила Суходуб**

<https://orcid.org/0000-0002-9350-5766>

с.н.с., к.х.н., лабораторія «Біонанокомпозит», кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, лабораторія «Біонанокомпозит», Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Марія Кумеда**

<https://orcid.org/0000-0002-8480-9223>

науковий співробітник, доктор філософії, лабораторія «Біонанокомпозит», кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Павло Січненко**

Аспірант, Кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Леонід Суходуб**

<https://orcid.org/0000-0002-9350-5766>

Завідувач кафедри, д.ф.м.н., кафедра біофізики, біохімії, фармакології та біомедичної інженерії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна