

© Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я., 2025
УДК 615.322.616.72-002.77

Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я.

Применение флавоноидов в экспериментальной терапии ревматоидного артрита

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Барнаул, Россия, пр. Ленина, д. 40

Обзор посвящён возможности потенциального применения флавоноидов в комплексном лечении ревматоидного артрита (РА). Анализируются многообещающие свойства флавонолов, флавонов, флаванонов, флаван-3-олов и изофлавонов, включающие противовоспалительный, антиоксидантный, антипролиферативный и иммуномодулирующий эффекты при отсутствии выраженной токсичности. Приведены примеры применения флавоноидов в клинической практике с целью лечения РА. Наиболее широко анализируются сведения, которые базируются на многочисленных экспериментальных данных, полученных в исследованиях *in vitro* и при использовании моделей, адекватно воспроизводящих РА у грызунов. В основе противовоспалительного действия флавоноидов лежит способность подавлять функциональную активность иммунных клеток и их рекрутирование в очаг воспаления синовиальной оболочки, ингибируя высвобождение и активацию провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления вследствие воздействия на соответствующие транскрипционные факторы и пути внутриклеточного сигнализирования. Антиоксидантное действие, как и ингибирование флавоноидами активности Т- и В-лимфоцитов, вносит существенный вклад в развитие процесса иммунного воспаления. Важную положительную роль играет угнетение при РА гиперактивности фибробластоподобных синовиоцитов и активация их апоптоза, что ослабляет инвазивность патологического процесса и формирование паннуса. Имеет значение и ингибирование активности матриксных металлопротеиназ, обеспечивающих процесс костной резорбции при РА. Многообещающие экспериментальные данные получены при комбинировании флавоноидов с классическими противовоспалительными препаратами, такими как метотрексат. Наибольшее внимание в предлагаемом обзоре литературных данных уделяется противовоспалительной эффективности флавонола кверцетина и его производных, что позволяет считать эти соединения весьма перспективными средствами в лечении РА в ближайшем будущем.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; флавоноиды; механизм действия; перспективность клинического применения

Для цитирования: Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Применение флавоноидов в экспериментальной терапии ревматоидного артрита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(4): 182–195.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.182-195

Для корреспонденции: Зверев Яков Федорович, e-mail: zveryasha@mail.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Зверев Я.Ф.; сбор и обработка материала, написание текста – Рыкунова А.Я. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 12.09.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya.

Use of flavonoids in experimental therapy of rheumatoid arthritis

Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., 656038, Barnaul, Russian Federation

The review concerns the possibility of potential use of flavonoids in the complex treatment of rheumatoid arthritis (RA). The promising properties of flavonols, flavones, flavanones, flavan-3-ols and isoflavones are analyzed, including anti-inflammatory, antioxidant, antiproliferative, immunomodulatory effects in the absence of pronounced toxicity. Examples of the use of flavonoids in clinical practice for the treatment of RA are given. The most widely analyzed information is based on numerous experimental data obtained *in vitro* studies and using models that adequately reproduce RA in

rodents. The antiarthritic effect of flavonoids is based on the ability to suppress the functional activity of immune cells, their recruitment to the site of inflammation of the synovial membrane with inhibition of the release and activation of proinflammatory cytokines and other inflammatory factors due to the effect on the corresponding transcription factors and intracellular signaling pathways. Antioxidant action, as well as inhibition of T- and B-lymphocyte activity by flavonoids, made a significant contribution to the development of the immune inflammation process. An important positive role is played by the suppression of hyperactivity of fibroblast-like synoviocytes and activation of their apoptosis in RA, which weakens the invasiveness of the pathological process and the formation of pannus. Inhibition of the activity of matrix metalloproteinases, which ensure the process of bone resorption in RA, is also important. Promising experimental data were obtained by combining flavonoids with classical antiarthritic drugs, such as methotrexate. The greatest attention in the proposed review of literary data is paid to the antiarthritic efficacy of the flavonol quercetin and its derivatives, which allows us to consider these compounds as very promising agents in the treatment of RA in the near future.

Keywords: rheumatoid arthritis; flavonoids; mechanism of action; prospects for clinical use

For citation: Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Use of flavonoids in experimental therapy of rheumatoid arthritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya* (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2025; 69(4): 182-195. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.182-195

Author's contribution: concept and design of the study, editing – Zverev Ya.F.; collection and processing of material, text writing – Rykunova A.Ya. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Yakov F. Zverev**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology named after Prof. V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, e-mail: zveryasha@mail.ru

Information about the authors:

Zverev Ya.F., <https://orcid.org/0000-0002-8101-103X>

Rykunova A.Ya., <https://orcid.org/0000-0002-5889-7071>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 12.09.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое хроническое ревматическое аутоиммунное заболевание, поражающее около 1% взрослого населения. РА сопровождается развитием воспалительного процесса в суставах с последующей инвалидизацией, обусловленной деструкцией хряща и костей, а также нарушениями в работе других органов. Одной из основных проблем является то, что этиологический фактор РА до сих пор не установлен. Это затрудняет своевременную диагностику и радикальное излечение заболевания. Не вдаваясь в подробности развития РА, исчерпывающе изложенные в ряде фундаментальных публикаций последних лет, отметим, что течение РА весьма условно можно разбить на три фазы: доклиническую, характеризующуюся потерей толерантности к аутоантигенам; клинически выраженную с очевидными признаками синовиального воспаления; и деструктивную – с разрушением хряща, кости и периартикулярных структур. В дебюте заболевания происходит первоначальная презентация аутоантигена в местах, удаленных от суставов (лимфоузлы, легочная ткань), затем процесс смещается в суставы с развитием выраженной воспалительной реакции. По ходу заболевания макрофаги, плазматические

и дендритные клетки, лимфоциты, иммунные комплексы проникают в синовиальную оболочку и консолидируются в отдельные лимфоидные агрегаты с зародышевыми (герминальными) центрами. Здесь, по-видимому, происходит выработка антител, созревание Т- и В-лимфоцитов, индукция значительного количества провоспалительных цитокинов, активация фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС), матриксных металлопротеиназ (ММП), хондроцитов (ХЦ) и остеокластов (ОК). Это приводит к развитию воспалительной реакции, формированию паннуса, разрушению хряща и кости [1–4].

Сегодня номенклатура лекарственных препаратов, применяемых при РА, весьма обширна и включает средства, воздействующие на различные звенья его патогенеза. По современным методическим рекомендациям, в список препаратов традиционно входят НПВС, стероидные противовоспалительные, а также анальгезирующие препараты. Основными средствами таргетной терапии являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП), соответствующие международной номенклатуре болезнь-модифицирующих антиревматоидных препаратов (DMARD). К сожалению, большинство из приведен-

ных групп препаратов обладает серьезными побочными эффектами, не позволяющими применять их на протяжении длительного времени. Кроме того, большинство вновь созданных препаратов весьма дороги, что также ограничивает их применение.

Поэтому взгляд целого ряда исследователей обратился к возможности использования препаратов природного происхождения, способных обеспечить достаточно высокую эффективность при отсутствии серьезных побочных реакций. А их совместное использование с БПВП позволило бы уменьшить дозу и возможную продолжительность применения последних. Такие исследования начали проводиться и подтвердили, что при использовании фитотерапевтических средств было зафиксировано меньше побочных эффектов, чем у БПВП. Опубликованные недавно данные мета-анализа показали, что в большинстве статей длительный прием средств растительного происхождения, добавленных к классическим БПВП, продемонстрировал эффективность в отношении минеральной плотности кости (BMD), превосходящую действие одних БПВП [5]. Это позволило приведенным авторам с осторожностью (в связи с небольшим количеством проведенных исследований) порекомендовать совместное применение классических противоревматических препаратов с фитотерапевтическими лекарственными средствами. Учитывая, что РА является иммуно-воспалительным заболеванием, соединения, обладающие противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами, не могут не привлечь к себе пристального внимания. И именно такой активностью, как известно, обладают флавоноиды [6].

Разумеется, не следует переоценивать значимость влияния флавоноидов на течение и исходы такого тяжелого и многофакторного заболевания, как РА. Однако появляется все больше свидетельств, убеждающих в целесообразности применения целого ряда флавоноидов в комплексной терапии РА. Это обусловило появление за последние 25 лет большого количества исследований, посвященных данной проблеме, и послужило целью данного обзора литературы. Поиск литературы для подготовки обзора был проведен, с использованием базы данных и поисковых систем PubMed (включая MEDLINE) и Scopus, вплоть до 1 января 2025 года. Поиск сосредоточен на вопросах, касающихся патогенеза РА и механизмов действия различных флавоноидов, способных, по мнению многих исследователей, облегчить течение заболевания. Ряд близких к флавоноидам по действию полифенольных соединений (куркумин, ресвератрол и некоторые другие) был исключен. Всего было проанализировано 79 статей на русском и английском языках, в основном за последние 10 лет.

К сожалению, подавляющее число этих работ носит пока сугубо экспериментальный характер, ограничиваясь опытами *in vitro* и исследованиями на животных моделях. Поэтому клинических наблюдений на сегодняшний день крайне мало. Рассмотрим имеющиеся сведения.

Опыт применения флавоноидов при РА в клинике

Наибольшее внимание изначально привлек кверцетин. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании 20 пациентов в условиях амбулаторного лечения были разделены на 3 группы, одну из которых составили больные, на протяжении 4 недель 3 раза в день получавшие капсулы, содержащие 166 мг кверцетина и 133 мг витамина С. Тяжесть заболевания оценивали с помощью опросника и визуальной аналоговой шкалы (VAS). Была зафиксирована тенденция к снижению VAS, что позволило авторам осторожно высказаться в пользу целесообразности дальнейших исследований [7]. Сходный результат был получен и при приеме 22-мя пациентами с РА глюкозамина-хондроитина-кверцетина гликозида на протяжении 3 месяцев [8], как и при назначении в течение 8 недель кверцетина в дозе 500 мг/сутки 51 женщине с РА [9]. Одной из приведенных групп исследователей [10] через 3 года удалось получить положительный эффект. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании назначение кверцетина в дозе 500 мг/сутки женщинам с РА на протяжении 8 недель позволило зарегистрировать значительное улучшение состояния пациенток. Активность заболевания по шкале DAS-28 снижалась, как и утренняя скованность, и болевые ощущения. Но еще до этого привлекло внимание исследование, в котором различные дозы кверцетина добавляли к азатиоприну (100 мг/сутки), известному препарату, применяемому для лечения РА. Оказалось, что наибольшая из использованных доз кверцетина (1500 мг/сутки в течение 8 недель) существенно превосходила эффективность одного азатиоприна и группы, получавшей плацебо, по снижению содержания в сыворотке крови провоспалительного цитокина ИЛ-6, белков комплемента и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1. Кроме того, добавление кверцетина увеличило сывороточную концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [11]. Приведенные данные, без сомнения, указывают на необходимость продолжать исследования по добавлению кверцетина к синтетическим БПВП при лечении РА. При этом нуждается в уточнении длительность применения и эффективная дозировка этого флавонола.

Из других клинических наблюдений относительно применения флавоноидов при РА отметим опыт, касающийся гесперидина. 19 пациентов с РА были включены в 12-недельное плацебо-контролируемое исследование, в котором 9 пациентов каждое утро получали напиток, содержащий 3 г альфа-гликозил гесперидина (Hsp-G), а 10 – плацебо. Кроме Hsp-G или плацебо, пациенты получали стандартную терапию. В результате в группе, получавшей флавоноид, у 3 из 9 пациентов улучшилось состояние в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии, тогда как в группе плацебо – у 1 из 10 [12]. Параллельно аналогичный эффект был получен авторами у мышей с коллаген-индуцированным артритом.

Наконец, нам удалось найти одно клиническое исследование, имеющее отношение к применению флавоноидов байкалина у пациентов с РА. Из 374 пациентов с диагнозом ишемической болезни сердца и РА выделили группу, принимавшую 500 мг байкалина ежедневно на протяжении 12 недель. Применение байкалина обусловило улучшение состояния больных со снижением содержания липидов в плазме крови и уменьшением воспаления суставов [13]. Полученные результаты позволили приведенным китайским авторам выразить осторожный оптимизм по поводу применения байкалина в лечении РА. Присоединимся к их мнению.

Флавоноиды в доклинических экспериментах

Флавонолы

В отличие от клинических исследований, значительный массив литературы посвящён влиянию флавоноидов на лечение и профилактику экспериментального артрита у грызунов, в той или иной мере воспроизводящего ревматоидный артрит человека. Среди них артрит: индуцируемый адьювантом (AIA), в том числе полным адьювантом Фрейнда (CFA), коллагеном (CIA), маслом (OIA), протеогликаном (PGIA), зимозаном (ZIA), оксидом титана (TiO₂), каррагенаном (CrIA) и другие. Наиболее частыми и адекватными признаны AIA, CFA и CIA. Воспроизведенный экспериментальный артрит, адекватный РА, оценивается по модифицированной шкале. Шкала включает оцениваемые в баллах такие “клинические” параметры, как изменение размеров голеностопных суставов, всей конечности, покраснение и изменение положения когтя.

Кверцетин и его производные

Уже первые исследования показали перспективность кверцетина как возможного средства вспомогательной те-

рапии РА. В одной из пилотных работ было установлено, что флавонолы кверцетин и рутин ослабляли развитие AIA. Причем наибольший эффект оказал гликозид кверцетина – рутин [7]. Сходная активность фиксировалась при использовании подкожных инъекций рутина самкам крыс с AIA, начиная с первого дня появления симптомов заболевания (лечебное действие) или с первых суток после иммунизации (профилактическое действие). У крыс обеих групп наблюдали подавление клинических признаков хронического артрита. Эффект превосходил действие гидрокортизона и прямо коррелировал с содержанием перитонеальных макрофагов и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [8]. Близкие результаты были получены в ряде других исследований в условиях AIA и CIA моделей РА при длительном введении кверцетина крысам и мышам [9, 10].

С помощью биохимических, гистопатологических и иммуногистохимических методов установлено, что кверцетин снижает инфильтрацию в очаг синовиального воспаления нейтрофилов и макрофагов, пролиферацию и дифференцировку CD4⁺T-клеток и ФПС. Это ведет к ингибированию выработки провоспалительных факторов, обеспечивающих развитие воспаления синовиальных тканей. Так, в результате применения кверцетина в сыворотке крови и синовиуме было зафиксировано существенное снижение содержания провоспалительных цитокинов, СРБ, ЦОГ-2, ПГЕ₂, ММП-3 и -9 [11–15].

Важную роль при этом играет ингибирование рекрутирования нейтрофилов в синовиальную ткань. В экспериментах на мышках с AIA кверцетин угнетал синовиальную инфильтрацию этих клеток [10]. Во-первых, это привело к резкому снижению выработки провоспалительных цитокинов. Кроме того, кверцетин ускорял апоптоз нейтрофилов, продолжительность жизни которых увеличивается в условиях воспаления. Ускорение апоптоза, по-видимому, было обусловлено активацией каспазы-3, запускающей как внутренний, так и внешний пути запрограммированной смерти нейтрофилов. Одновременно было показано, что флавонол ингибировал аутофагию нейтрофилов, что обусловило угнетение деконденсации хроматина и ингибирование последующего образования внеклеточных ловушек лейкоцитов [10, 16]. А подавление продукции и высвобождения провоспалительных цитокинов обусловило угнетение ряда путей внутриклеточного сигнализирования, обеспечивающих транскрипцию многочисленных провоспалительных факторов. Среди них – ингибирование геной экспрессии компонентов сигнальных путей NF-κB, MAPK, PI3K-AKT, активностиключевого провоспалительного фактора.

тельного фермента аденозиндезаминазы (ADA), а также образования инфламмосомы NLRP3, вероятно, за счет подавления пути GSK-3 β /NF- κ B/NLRP3. Кроме того, антифлогистическое действие кверцетина, возможно, обеспечивается активацией противовоспалительных факторов. Такой эффект достигается повышением активности ряда микроРНК (miR-26b и miR-20a), индукцией противовоспалительного пути Nrf2 – HO-1, изменением баланса макрофагов в пользу их поляризации в сторону фенотипа M2 [12, 13, 15, 17–21].

Ослабление развития воспалительного артрита у животных обусловлено также воздействием кверцетина на функциональную активность ФПС. В экспериментах *in vitro* флавонол угнетал агрессивный инвазивный фенотип ФПС, обеспечивающий продукцию провоспалительных факторов, формирование паннуса и активацию остеокластов (ОК), что в конечном счете, способствует деструкции хряща и кости. Было показано, что кверцетин ингибировал нестимулированную и индуцированную пролиферацию, миграцию и инвазию ФПС, подавлял активацию внутриклеточных маркеров и сигнальных путей NF- κ B и R3K/AKT, повышал уровень каспаз-3 и -9, Bax и Bcl-2, усиливая таким образом апоптоз ФПС. Кроме того, флавонол, благодаря ингибированию внутриклеточных сигнальных путей, подавлял в ФПС экспрессию RANKL и ММП-1, участвующих в процессе костной эрозии через активацию пролиферации и дифференцировки ОК [20, 21]. Установлено также, что кверцетин подавляет миграцию и инвазию ФПС за счет ингибирования F-актина, обеспечивающего эти процессы. По-видимому, обнаруженный эффект обусловлен активацией miR-146a и подавлением фактора транскрипции GATA 6 [22]. Известно, что уровень miR-146a снижен, а GATA 6 повышен при РА, и приведенные авторы подтвердили, что GATA 6 является нисходящей мишенью miR-146a [22]. Кроме того, кверцетин, подавляя сигнальные пути NF- κ B, mTOR, ERK, I κ B- α и AMPK, ослаблял деградацию внеклеточного матрикса хряща, защищая тем самым суставы от развивающегося в условиях РА хронического воспаления [20, 23].

Учитывая важную роль окислительного стресса в патогенезе РА, с одной стороны, и известную антиоксидантную активность флавоноидов, с другой, логично допустить влияние кверцетина на активность свободнорадикального окисления по ходу развития заболевания. У мышей с CIA, находившихся на диете с дефицитом витамина E, добавление в пищу кверцетина обусловило ослабление воспалительной реакции в суставных тканях до уровня животных, потреблявших нормальную диету [24]. Это позволило авторам высказать уве-

ренность в том, что положительный эффект кверцетина связан с комплексным противовоспалительным и антиоксидантным действием. Выяснилось также, что кверцетин, наряду со снижением активных форм кислорода (АФК), содержания малонового диальдегида (MDA) и барбитурат – чувствительных продуктов (TBARS) в суставах и плазме крови, активировал как неферментную, так и ферментную антиоксидантную защиту. Было обнаружено увеличение глутатиона (GSH), активности антиоксидантных ферментов в суставных тканях и сыворотке животных [11, 16, 24, 25]. В экспериментах *in vitro* с использованием клеток RAW264,7, стимулированных липополисахаридом (LPS), кверцетин увеличивал выработку фермента гемооксигеназы-1 (HO-1), что подтвердилось и *in vivo* в синовиальных тканях крыс с CIA [12, 25]. Недостаток этого фермента, по-видимому, имеет важное значение в патогенезе РА. Он активируется транскрипционным фактором Nrf2, обеспечивающим увеличение экспрессии антиоксидантных ферментов. HO-1, как известно, обладает выраженной антиоксидантной, противовоспалительной, антиапоптотической, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. Антиоксидантный эффект HO-1 был показан на мышцах с ZIA – артритом, у которых кверцетин угнетал экспрессию мРНК субъединицы НАДФН-оксидазы и повышал экспрессию мРНК GSH, Nrf2 и HO-1 [13]. Это позволило цитируемым авторам предположить, что антиоксидантное действие флавоноида в значительной степени обусловлено активацией оси Nrf2/HO-1. По крайней мере, кверцетин, противовоспалительное действие которого не подвергается сомнению, не смог снизить уровень ряда провоспалительных факторов *in vitro* при воздействии на HO-1-трансфектные клетки [12]. Отсюда, кстати, прослеживается прямая связь между антиоксидантным и противовоспалительным эффектами кверцетина. Поскольку известно, что АФК являются решающим фактором активации инфламмосомы NLRP3, логичным выглядит предположение, согласно которому стимуляция кверцетином сигнального каскада Nrf2/HO-1, подавляя образование АФК, угнетает активность инфламмосомы NLRP3.

Не исключено, что повышенная экспрессия HO-1 оказывает также благоприятный иммуномодулирующий эффект при РА, как это обнаружено при других аутоиммунных заболеваниях [12]. И действительно, на модели экспериментального язвенного колита у мышей было показано, что HO-1 облегчает течение заболевания, вмешиваясь в нарушенный баланс клеток Th₁₇/Th_{reg} [26]. Как известно, CD4⁺Т-клетки играют существенную роль в патогенезе РА. На модели CIA у мышей было замече-

но увеличение селезенки, масса которой снижалась при применении кверцетина. То, что селезенка играет важную роль в активации CD4⁺T-клеток, заставило обратить внимание на возможное воздействие флавоноида на T-лимфоциты. Установлено, что при РА изменяется баланс клеток Th₁₇/T_{reg} в пользу первых за счет усиленной дифференцировки Th₁₇. Это приводит к сверхпродукции интерлейкинов, усиливающих процесс синовиального воспаления. Кверцетин при энтеральном введении крысам с CIA облегчал течение заболевания на фоне угнетения провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-21, ассоциированных с Th₁₇, и активации противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и TGF-β, секретируемых T_{reg} [12]. По-видимому, этим иммуномодулирующее действие кверцетина не ограничивается. Появились данные, свидетельствующие об ингибирующем действии этого флавоноида на образование аутоантител за счет прямого воздействия на B-лимфоциты. В экспериментах с артритом CIF внутривенное введение кверцетина, кроме снижения экспрессии гена одного из ключевых ферментов ADA и концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке, вызывало существенное уменьшение содержания ревматоидного фактора (RF) и антициклического цитруллинированного аутоантитела [23]. Снижение уровня аутоантител на модели CIA было зафиксировано в другом исследовании [20].

Были также предприняты попытки сравнить эффективность флавоноида с другими лекарственными средствами, традиционно используемыми для лечения РА. Естественно, наибольший интерес вызвало возможное синергистическое действие кверцетина с метотрексатом (MTX), который считается одним из наиболее эффективных препаратов при РА. У крыс с CIF – артритом совместное применение кверцетина с MTX дало максимальный противовоспалительный эффект, превосходящий действие каждого из препаратов по отдельности [19]. Правда, в исследованиях других авторов совместное применение кверцетина и MTX у мышей с CIA не выявило преимуществ комбинации перед монотерапией каждого из препаратов, хотя противартритное действие кверцетина даже превосходило MTX [27, 28]. В интересном исследовании на крысах с экспериментальным AIA комбинированное введение кверцетина и аторвастатина, известного антиатеросклеротического препарата, обеспечило сопоставимый с MTX эффект по выраженности противовоспалительного и антиоксидантного действия посредством угнетения сигнального пути GSK-3β/NF-κB/NLRP3 и повышения экспрессии miR-26b и miR-20a. В отличие от MTX, комбинация дополнительно проявила гепатопротекторное действие,

что лишь подчеркивает ее перспективность [29]. Таким образом, имеющиеся в распоряжении немногочисленные экспериментальные сведения указывают на перспективность исследований с использованием кверцетина, как минимум в качестве вспомогательного средства в ходе лечения РА.

Серьезным препятствием для широкого использования кверцетина, как и других флавоноидов, в терапии РА являются проблемы, обусловленные их низкой биодоступностью, плохой растворимостью в воде и быстрым прохождением через желудочно-кишечный тракт. Это затрудняет достижение необходимых концентраций в крови и достаточного количества флавоноидов в пораженных суставах [16, 30]. Для решения этой проблемы предпринимается ряд усилий, дающих положительные результаты. Основное направление состоит в попытках повышения биодоступности и растворимости, а также в загрузке кверцетина в носители, которые могут обеспечить доставку нужного количества флавоноида к суставу с последующим регулированием процесса его постепенного высвобождения [31]. Так, описан опыт создания ультрамалых наночастиц железа с кверцетином (Fe-Qur NCNs), что позволило увеличить растворимость и биодоступность флавоноида. В условиях *in vitro* эти наночастицы сохраняли способность скавенировать избыток АФК и ослабляли активацию сигнальных путей NF-κB. А в экспериментах *in vivo*, введенные мышам с CIA наночастицы Fe-Qur NCNs, облегчали клинические проявления артрита, уменьшали инфильтрацию воспалительных клеток, увеличивали фенотип противовоспалительных факторов, ингибировали активность ОК, тем самым уменьшая эрозию кости [32]. Сходный эффект наблюдался у крыс Wistar с AIA в результате применения наноносителя кверцетина в виде теллурида кадмия с покрытием из тиогликолевой кислоты (QDs-QE). Применение комплекса показало значительное ослабление воспаления, ускорение регенерации хряща, угнетение ПОЛ за счет активации антиоксидантных ферментов, снижение уровня СРБ и СОЭ, а также содержания RF. Причем эффект превосходил действие мощного НПВС диклофенака [33]. Высокого антиартритного эффекта удалось достигнуть и в недавних экспериментах с помощью синтеза методом тонкопленочной гидратации мицелл, содержащих MTX и кверцетин. Мицеллы обусловили постепенное высвобождение препаратов, низкую цитотоксичность и выраженное таргетирование макрофагов *in vitro*. *In vivo* же у крыс с CIA, кроме снижения экспрессии воспалительных факторов в сыворотке крови и подавления деструкции суставного хряща, наблюдали постепенное накопление препара-

тов на протяжении длительного времени в суставах, что и обеспечило выраженный терапевтический эффект [34]. Отметим также использование микрочастиц пектина/казеина, загруженных кверцетином. Такие микрокапсулы у крыс с АІА нормализовали уровень ПОЛ и АФК при отсутствии митохондриальной и гепатотоксичности [35]. А наночастицы хитозана, загруженные разными дозами кверцетина в условиях СІІ, уменьшали диаметр воспаленного голеностопного сустава, снижали содержание сывороточных маркеров окислительного стресса и воспалительных цитокинов [36].

Кемпферол

Потенциальное антиартритное действие выявлено и у других флавонолов. В экспериментах *in vitro* кемпферол проявил выраженную активность в отношении как не-стимулированных, так и активированных с помощью ИЛ-1 β ФПС. Флавонол ингибировал их пролиферацию, а также экспрессию мРНК и воспалительных факторов. Кроме того, кемпферол подавлял индуцированную активацию NF- κ B, а также фосфорилирование компонентов сигнальных путей MAPK. Полученные результаты позволили высказать предположение о том, что кемпферол ингибирует развитие воспаления и разрушение суставов при РА [37]. В модельных экспериментах с использованием мышей с СІА была продемонстрирована способность кемпферола снижать миграцию и инвазивность ФПС и подавлять индуцируемую ФНО- α активацию MAPK-киназы, что обусловило уменьшение тяжести артрита [38]. При проведении всестороннего исследования действия кемпферола использовали метод молекулярного докинга, эксперименты *in vitro* и *in vivo* [39]. *In silico* было показано, что кемпферол предположительно ингибирует рецепторы фактора роста фибробластов-3 (FGFR3), образуя ряд водородных связей с активным карманом домена киназы FGFR3. Подавление FGFR3 обуславливает угнетение рибосомальной киназы RSK2, что приводит к ингибированию пролиферации и миграции ФПС, как и высвобождения воспалительных цитокинов в синовиальной оболочке. Кроме того, это обусловило угнетение остеокластогенеза и обеспечило развитие противоартритного эффекта у мышей с СІА [39]. Приведенные сведения позволили назвать кемпферол перспективным кандидатным средством для лечения РА [37, 39].

Интерес привлекает и пренилированный гликозид кемпферола икариин. *In vitro* на клеточной модели показано, что икариин повышал выживаемость стимулированных синовиоцитов [39]. При воздействии на ФПС икариин ингибировал их пролиферацию и секрецию воспалительных цитокинов. Возможно, противоартритное

действие икариина реализуется через регулирование сигнальной оси miR-223-3p/NLRP3 [40]. Не исключено также, что противовоспалительное и, возможно, иммуномодулирующее действие икариина обусловлено существенным снижением количества клеток Th₁₇ и выработки ИЛ-17 посредством ингибирования сигнального пути STAT3 [41].

Другие флавонолы

Уменьшение отека конечностей, потери веса тела и повреждения суставов наблюдалось у крыс с АІА при применении флавонола морина. У самок крыс с СІА морин, сопоставимо с дексаметазоном, подавлял клинические и гистопатологические признаки экспериментального артрита, угнетая активность воспалительных цитокинов и ферментов. У крыс с АІА морин в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом индометацином обеспечил развитие мощного противовоспалительного и противоартритного эффекта [42].

Исходя из выраженной противовоспалительной активности, перспективными в отношении РА представляются флавонолы фисетин, галангин и О-метилованный флавонол изорамнетин. Фисетин *in vitro* подавлял пролиферацию ФПС, а также продукцию воспалительных цитокинов [43]. Галангин в ФПС, стимулированных LPS, ингибировал повышенную экспрессию ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-18 и ПГЕ₂, а также ЦОГ-2 и iNOS, проявляя противовоспалительную и антиоксидантную активность. Противовоспалительная эффективность галангина, по всей видимости, была обусловлена угнетением сигнального пути NF- κ B/NLRP3 [44].

У мышей с СІА изорамнетин ослаблял проявления артрита, угнетая концентрацию воспалительных цитокинов и активность окислительного стресса. *In vitro* изорамнетин подавлял стимулированную ФНО- α жизнеспособность, миграцию и инвазивность ФПС, а также снижал уровень ММП, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β . Докинг показал способность изорамнетина связываться с внеклеточной регулируемой киназой SRC, что и обусловило угнетение функциональной активности ФПС. При введении крысам с СІА фиксировалось снижение индекса артрита с уменьшением факторов воспаления в поврежденной синовиальной оболочке [45].

Флавоны

Апигенин

Апигенин *in vitro* ингибировал пролиферацию ФПС и активировал их апоптоз, а также угнетал жизнеспособность макрофагов человека [42, 46]. Сходный эффект был зафиксирован при использовании рамнозида апигенина,

который подавлял миграцию ФПС и угнетал экспрессию ММП-1, -3 и ФНО- α , по-видимому, за счет таргетирования сигнальных путей MAPK. При введении апигенина крысам с AIA и мышам с CIA наблюдалась задержка появления симптомов и ослабление тяжести заболевания со снижением воспалительной инфильтрации клеток в пораженные суставы и ослаблением гистопатологических признаков артрита. Флаван снижал созревание стимулированных LPS дендритных клеток (DC) и значительно уменьшал уровень молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, как и костимулирующих молекул на поверхности DC. Это, учитывая особенности патогенеза РА, указывает на возможность иммуномодулирующего эффекта апигенина [42, 46, 47]. Позднее на крысах с CIA было показано, что противоартритный эффект апигенина связан с ингибированием синовиальной гиперплазии и подавлением ангиогенеза.

Лютеолин

При использовании метода сетевой фармакологии недавно была предсказана вероятная эффективность при РА флавоноид лютеолина. Анализ результатов молекулярного докинга показал, что лютеолин демонстрирует высокую степень связывания в сети «соединение-мишень». Это подтвердилось при использовании стимулированных макрофагов RAW264.7 и эндотелиальных клеток пупочных вен человека, также активированных LPS. Эффективность лютеолина была подтверждена на модели AIA у крыс. Сетевой анализ помог выявить сигнальные пути, связанные с воспалением и ангиогенезом, на которые воздействовал лютеолин, по-видимому, блокируя передачу сигналов от рецепторов TLR4 [48].

Байкалеин/байкалин

Ряд многообещающих исследований в области РА касается флавоноидов байкалеина и, особенно байкалина [49]. *In vitro* байкалеин проявил выраженную противовоспалительную активность в отношении стимулированных ФПС человека, подавляя их пролиферацию за счет угнетения транскрипционной активности NF- κ B. Этот эффект был опосредован фактором, ингибирующим миграцию макрофагов (MIF) сигнального каскада MAPK/ERK/p38. Кроме того, в ФПС байкалеин подавлял экспрессию мРНК ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и АФК, демонстрируя противовоспалительную и антиоксидантную эффективность. А байкалин ингибировал жизнеспособность и миграцию ФПС, индуцировал апоптоз и эпителиально-мезенхимальный переход этих клеток, что было обусловлено угнетением сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [50]. Отмечена также способность байкалина ингибировать дифферен-

цировку клеток Th₁₇, стимулированных ИЛ-17, и активировать клетки T_{reg} [51]. Выраженную терапевтическую эффективность проявил байкалин у животных с экспериментальным артритом. У мышей с CIA байкалин угнетал экспансию клеток T₁₇ и снижал экспрессию молекул адгезии, как и провоспалительных цитокинов [52]. В других исследованиях на мышках с CIA при внутрибрюшинном введении байкалина наблюдали ослабление клинических проявлений артрита и снижение болевой чувствительности на фоне уменьшения факторов воспаления в синовиуме за счет подавления сигнального пути JAK/STAT3 [53, 54]. А у самцов крыс с CIA при введении байкалина было зарегистрировано ослабление рентгенологических и гистологических признаков повреждения суставов наряду с дозозависимым снижением сыровоточного содержания провоспалительных цитокинов и уровня экспрессии мРНК и белков TLR2, MYD 88 и NF- κ B p65 в синовиальной ткани [55]. Аналогичный результат был зафиксирован и у крыс с AIA при применении байкалина с подавлением белков, обеспечивающих аутофагию [56].

Флаваноны

Гесперетины

Установлена способность этих флавоноидов благоприятно влиять на различные звенья патогенеза РА, включая развитие синовиального воспаления и свободнорадикального окисления, а также воздействие на иммунные клетки и костный гомеостаз. *In vitro* при воздействии на стимулированные ФПС и макрофаги мышей гесперетины подавляли секрецию воспалительных цитокинов, а также экспрессию маркеров поляризации макрофагов до провоспалительного фенотипа M1 [57, 58]. Наиболее убедительные результаты были продемонстрированы при применении гесперетинов на моделях РА у грызунов. Значительный вклад в изучение влияния этих флаванонов на течение экспериментального артрита у крыс и мышей внесли китайские исследователи из Аньхойского медицинского университета, г. Хэвэй [59]. В их экспериментах гесперидин и 7,3'-диметоксигесперетин ингибировали воспалительные проявления AIA за счет подавления функциональной активности ФПС, активации апоптоза этих клеток посредством стимуляции каспазы-3, а также угнетали активность сигнального пути JAK2/STAT3. Высказано предположение о том, что противовоспалительное действие гесперетинов при РА обусловлено подавлением сигнального пути PI3K/AKT, что может снизить рекрутирование воспалительных клеток в синовиум, ослабить процесс клеточной пролиферации в очаге и активировать апоптоз ФПС [58]. В другом исследовании на крысах с AIA геспери-

дин не только значительно улучшал состояние животных, уменьшая шкалу артрита, но и оказывал обезболивающий эффект. Авторы обнаружили также нормализацию показателей крови, снижение сывороточного уровня интерферона-гамма (IFN- γ) и ИЛ-4 и уменьшение содержания в печени АФК и производных TBARS [60]. Так что возникла необходимость определить, влияют ли антиоксидантные свойства гесперетина на течение экспериментального РА. Выяснилось, что длительное введение гесперидина самкам крыс сопровождалось снижением содержания в печени и плазме крови активных форм TBARS и АФК параллельно с увеличением активности антиоксидантных ферментов. А способность гесперидина scavенировать АФК была подтверждена *in vitro* [60, 61]. Обнаруженный эффект предположительно связан с подавлением гесперидином сывороточной активности IFN- γ и ИЛ-4 за счет угнетения секреторной функции CD4⁺T-хелперных клеток Th₁ и Th₂ соответственно. А поскольку эти клетки играют важную роль в активации клеточного и гуморального иммунитета, имеются основания полагать, что ингибирование гесперидином функциональной активности Th₁ и Th₂ вносит вклад в развитие аутоиммунного процесса при РА [60].

Нарингины

Появляется все больше сведений относительно перспективности применения при РА нарингина и его гликозилированных форм, таких как нарингенин и нарингенин-6-С-гликозид. На ФПС, полученных от пациентов с РА и активированных клетках RAW264.7, нарингенин ингибировал уровень цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также АФК. Кроме того, было зафиксировано снижение экспрессии ММП, деградирующих внеклеточный матрикс [62, 63]. Существенной находкой одного из процитированных выше исследований [63] явилось ускорение нарингином апоптоза ФПС, что ослабляет их функциональную активность при РА. Этот эффект был обусловлен повышением активности каспазы-3 и соотношения Вах/Vcl-2. Обнаруженное действие авторы, пользуясь методом сетевой фармакологии, связывают с угнетением сигнальных путей MAPK/ERK и PI3K/AKT. Противовоспалительный эффект нарингенинов был продемонстрирован и на моделях РА у животных [62]. Облегчение течения заболевания было зарегистрировано при применении нарингина у крыс и мышей с CIA, SFA и ZIA [64, 65]. При этом на фоне снижения в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов фиксировалось снижение функциональной активности CD4⁺T-лимфоцитов, играющих важнейшую роль в прогрессировании РА. Показано, что нарингенин уг-

нетал поляризацию CD4⁺T-клеток в селезенке и их миграцию в пораженные суставы. Наблюдавшийся эффект был обусловлен угнетением функционирования митохондрий, обеспечивающих энергией двигательную активность Т-лимфоцитов [65].

Флаван-3-олы

Многообещающими для профилактики и возможно-го лечения РА выглядят некоторые флаван-3-олы (катехины). Целый ряд клинических наблюдений иллюстрирует интерес, который вызывает регулярное применение для этого зеленого чая или его экстрактов, содержащих целый набор катехинов с преобладанием эпигаллокатехина 3-галлата (EGCG). Исследователями из Японии, Ирана, Саудовской Аравии, Швеции показано, что потребление зеленого чая как с профилактической, так и с лечебной целью в количестве 4-6 чашек в день на протяжении нескольких месяцев дает весьма обнадеживающие результаты [66].

В экспериментах *in vitro* с использованием активированных ФПС от пациентов с РА наблюдали, что катехины и экстракты зеленого чая проявили противовоспалительную активность, наиболее выраженную у EGCG. Эта активность проявилась в подавлении выработки и секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов [42, 67]. Противовоспалительный эффект EGCG был обусловлен ингибированием активности ЦОГ-2, а также угнетением внутриклеточных сигнальных путей, обеспечиваемых NF- κ B и MAPK. Кроме того, активировался противовоспалительный каскад Nrf2/НО-1 [68]. Не исключено, что вклад в развитие противовоспалительного действия катехинов вносит их способность ингибировать активность киназы TAK-1, участвующей в передаче воспалительного сигнала в ответ на стимуляцию ИЛ-1 β , ФНО- α и Toll-подобных рецепторов. По крайней мере, в экспериментах с использованием молекулярного докинга было обнаружено, что флаван-3-олы занимали активный сайт в киназном домене TAK-1. При этом EGCG связывался с большей частью этого сайта [69]. В ФПС и фибробластах сухожилий EGCG подавлял продукцию ряда ММП, что приводило к ослаблению резорбции кости и формирования паннуса [67, 70]. Тот же катехин проявил способность модулировать активность иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги, обеспечивая ослабление иммунного ответа и развитие иммунного воспаления. Кроме того, было предположено, что EGCG может ингибировать дифференцировку хелперных клеток Th₁₇ и увеличивать содержание клеток T_{reg} [67, 71]. Наконец, были получены доказательства того, что EGCG активирует апоптоз ФПС, что существен-

но ослабляет инвазивность последних. В этих же клетках катехин также ингибировал конститутивную и индуцированную экспрессию антиапоптотического белка Mcl-1 и активировал каспазу-3. Оба механизма повышали чувствительность ФПС к апоптозу [67].

Полученные *in vitro* результаты подтвердились при моделировании РА у грызунов. EGCG на этих моделях вызывал снижение уровня свободных радикалов, а также увеличение активности антиоксидантных ферментов и экспрессии Nrf2 и HO-1, нормализуя баланс окислительного и антиоксидантного процессов. При этом наблюдалась положительная динамика гистопатологических и рентгенологических показателей артрита [67, 68]. На моделях также было зафиксировано ослабление аутоиммунного процесса. Это указывает на подавление активности Th₁₇ клеток и увеличение содержания клеток T_{рег}, а также существенное снижение инфильтрации макрофагов в пораженные суставы [58, 68, 71].

Примечательно, что совместное применение флаван-3-олов с такими препаратами, как дексаметазон и метотрексат, усиливало взаимную терапевтическую эффективность [72, 73].

Изофлавоны

Интерес в контексте предупреждения и лечения РА представляют изофлавоны. Кроме известных противовоспалительных, антиоксидантных и иммуномодулирующих свойств этих флавоноидов, нельзя не обратить внимание на их эстрогенную активность. Интересующие нас литературные данные касаются в основном таких изофлавонов, как генистеин и даидзеин.

Генистеин

В экспериментах *in vitro* на стимулированных клетках МН7А генистеин заметно снижал секрецию ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, предотвращал ядерную транслокацию NF-κB, фосфорилирование IκB-киназы и ингибирование киназы АМРК [74]. Полученные данные позволили авторам высказать предположение о том, что генистеин подавляет индуцированное ФНО-α воспаление, ингибируя каскад ROS/АКТ/NF-κB и способствуя активации АМРК в синовиоцитах человека. Сходную активность проявлял генистеин и в отношении ФПС от пациентов с РА. Прямое воздействие изофлавона на активированные ФПС обусловило ингибирование экспрессии MMP-9, а также пролиферацию синовиоцитов, обеспечиваемую ERK1/2 [75]. Благоприятный эффект генистеина подтвержден на моделях РА у животных [46, 76]. Введение изофлавона мышам с CIA обусловило развитие противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов, ингибируя

иммунные клетки и снижая уровень аутоантител к коллагену II. Кроме того, было продемонстрировано ингибирование генистеином аутоиммунного воспаления за счет восстановления баланса Т-лимфоцитов и гликозилирования иммуноглобулина IgG. При этом ослабление аутоиммунного воспаления было связано с угнетением свободнорадикального окисления и остановкой клеточного цикла синовиоцитов в фазе G1 [46].

Даидзеин

Рассматривая действие даидзеина, процитируем точку зрения, согласно которой «...Этот фитоэстроген является наиболее подходящим соединением для применения при РА ...» [46]. Экспериментальные данные показали, что даидзеин на модели РА у крыс ослаблял симптомы артрита и проявлял выраженное противовоспалительное действие, снижая плазменную концентрацию провоспалительных цитокинов, что получило подтверждение в исследованиях *in vitro* [77]. По-видимому, вклад в эффект даидзеина вносит антиоксидантное действие. Показана его способность снижать прооксидантную активность и повышать содержание антиоксидантных ферментов. Особо отметим обнаруженную у даидзеина способность восстанавливать сниженную у крыс с CIA активность ферментов параоксоназы и арилэстеразы, что также вносит вклад в его антиоксидантный эффект. Эти ферменты, проявляющие антиоксидантные свойства, как выяснилось, подавлены у пациентов с РА, что подчеркивает ценность эффекта даидзеина [46, 78, 79]. Попутно заметим, что помимо повышения активности отмеченных ферментов, даидзеин существенно снижал плазменный уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП и повышал содержание ЛПВП. Это указывает на перспективность даидзеина как средства, снижающего риск развития атеросклероза у пациентов с РА [78].

Подводя итоги обсуждаемой проблеме, подчеркнем потенциальную терапевтическую эффективность целого ряда флавоноидов в лечении ревматоидного артрита. Первые немногочисленные клинические результаты, а также значительное число экспериментальных данных, полученных *in vitro* и на моделях РА у животных, убеждают в целесообразности применения флавоноидов в качестве лекарственных средств вспомогательной терапии при данной аутоиммунной патологии. На это указывают в первую очередь выраженные противовоспалительные, антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства рассматриваемых природных полифенолов. Не вызывает сомнений, что с решением проблемы повышения биодоступности флавоноидов они займут достойное место в комплексной терапии ревматоидного артрита.

**Литература
(п 4; 5; 7-29; 31-79 см. References)**

1. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(3): 277-94. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>
2. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61(4): 397-420. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-397-420>
3. Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф. Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(4): 59-70. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2024.04.59-70>
6. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Фармакология флавоноидов. Барнаул: КГБУ Типография Управления делами администрации Алтайского края. 2023. ISBN 978-5-600-03709-0
30. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017; 15(2): 4-11. <https://doi.org/10.17816/RCF1524-11>

References

1. Nasonov E.L. Problems of rheumatoid arthritis. Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017; 55(3): 277-94 <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294> (in Russian)
2. Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023; 61 (4): 397-420. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-397-420> (in Russian)
3. Rykunova A.Ya., Zverev Ya.F. Modern concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2024; 68(4): 59-70. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2024.04.59-70> (In Russian)
4. Ding Q., Hu W., Wang R., Yang Q., Zhu M., Li M. et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8: 68. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01331-9>
5. Kwon D.Y, Gu J.H, Oh M, Lee E-J. Combination effects of herbal and western medicines on osteoporosis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1164898. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1164898>
6. Zverev Ya. F., Rykunova A. Ya. *Pharmacology of flavonoids. [Farmakologiya flavonoidov]*. Barnaul, 2023. ISBN 978-5-600-03709-0 (in Russian)
7. Guardia T., Rotelli A.E., Juarez A.O., Pelzer L.E. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids, effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmaco*. 2001; 56(9): 683-7. [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(01\)01111-9](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(01)01111-9)
8. Kauss T., Moynet D., Rambert J., Al-Kharrat A., Brajot S. et al. Rutoside decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10(1): R19. <https://doi.org/10.1186/ar2372>
9. Kawaguchi K., Kaneko M., Miyake R., Takimoto H., Kumazawa Y. Potent inhibitory effects of quercetin on inflammatory responses of collagen-induced arthritis in mice. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2019; 19(3): 308-15. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190206225034>
10. Yuan K., Zhu Q., Lu Q., Jiang H., Zhu M., Li X., Huang G., Xu A. Quercetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities. *J. Nutr. Biochem.* 2020; 84: 108454. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108454>
11. Ansari M., Khan N.H.A. Quercetin alleviate oxidative stress and inflammation through upregulation of antioxidant machinery and down-regulation of COX2 and NF-κB expression in collagen induced rheumatoid arthritis. *Int. J. Drug Dev. Res.* 2014; 6(1): 215-32.
12. Yang Y., Zhang X., Xu M., Wu X., Zhao F., Zhao C. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th₁₇/T_{reg} balance and activation of heme oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 54: 153-62. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.013>
13. Guazelli C.F.S., Staurengo-Ferrari L., Zarpelon A.C., Pinho-Ribeiro F.A., Ruiz-Miyazawa K.W. et al. Quercetin attenuates zymosan-induced arthritis in mice. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 102: 175-84. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.057>
14. Haleagrahara N., Hodgson K., Miranda-Hernandez S., Hughes S., Kulur A.B, Ketheesan N. Flavonoid quercetin-methotrexate combination inhibits inflammatory mediators and matrix metalloproteinase expression, providing protection to joints in collagen-induced arthritis. *Inflammopharmacology*. 2018; 26(5): 1219-32. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0464-2>
15. Shen P., Lin W., Ba X., Huang Y., Chen Z. et al. Quercetin-mediated SIRT1 activation attenuates collagen-induced mice arthritis. *J. Ethnopharmacol.* 2021; 279: 114213. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114213>
16. Liu X., Tao T., Yao H., Zheng H., Wang F., Gao Y. Mechanism of action of quercetin in rheumatoid arthritis models: meta-analysis and systematic review of animal studies. *Inflammopharmacology*. 2023; 31(4): 1629-45. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01196-y>
17. Shao Y-R., Xu D-Y., Lin J. Nutrients and rheumatoid arthritis: from the perspective of neutrophils. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1113607. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1113607>
18. Borghi S.M., Mizokami S.S., Pinho-Ribeiro F.A., Fattori V., Crespigio J. The flavonoid quercetin inhibits titanium dioxide (TiO₂)-induced chronic arthritis in mice. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 53: 81-95. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.10.010>
19. El-Said K.S., Atta A., Mobasher M.A., Germoush M.O., Mohamed T.M., Salem M.M. Quercetin mitigates rheumatoid arthritis by inhibiting adenosine deaminase in rats. *Mol. Med.* 2022; 28: 24. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00432-5>
20. Tang M., Zeng Y., Peng W., Xie X., Yang Y. et al. Pharmacological aspects of natural quercetin in rheumatoid arthritis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2022; 16: 2043-53. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S364759>

21. Atta A., Salem M.M., El-Said K.S., Mohamed T.M. Mechanistic role of quercetin as inhibitor for adenosine deaminase enzyme in rheumatoid arthritis: systematic review. *Cell. Mol. Biol. Let.* 2024; 29(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00531-7>
22. Zhao J., Chen B., Peng X., Wang K., Han F., Xu J. Quercetin suppresses migration and invasion by targeting miR-146a/GATA6 axis in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2020; 42(3): 2212–27. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1742732>
23. Kim H-R., Kim B-M., Won J-Y., Lee K-A., Ko H-j.M. et al. Quercetin, a plant polyphenol, has potential for the prevention of bone destruction in rheumatoid arthritis. *J. Med. Food.* 2019; 22(2): 152–61. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.4259>
24. Saccol R.S.P., da Silveira K.L., Manzoni A.G., Abdalla F.H., de Oliveira J.S. Antioxidant, hepatoprotective, genoprotective, and cytoprotective effects of quercetin in a murine model of arthritis. *J. Cell. Biochem.* 2020; 121(4): 2792–801. <https://doi.org/10.1002/jcb.29502>
25. Endale M., Park S-C., Kim S., Kim S-H., Yang Y. et al. Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF- κ B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. *Immunobiology.* 2013; 218(12): 1452–67. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.04.019>
26. Zhang L., Zhang Y., Zhong W., Di C., Lin X., Xia Z. Heme oxygenase-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute murine colitis by regulating Th17/Treg cell balance. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(39): 26847–58. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.590554>
27. Haleagrahara N., Miranda-Hernandez S., Alim M.A., Hayes L., Bird G., Ketheesan N. Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 90: 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.026>
28. Haleagrahara N., Hodgson K., Miranda-Hernandez S., Hughes S., Kulur A.B., Ketheesan N. Flavonoid quercetin-methotrexate combination inhibits inflammatory mediators and matrix metalloproteinase expression, providing protection to joints in collagen-induced arthritis. *Inflammopharmacology.* 2018; 26(5): 1219–32. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0464-2>
29. Ibrachim S.S.A., Kandil L.S., Ragab G.M., El-Sayyad S.M. Micro RNAs 26b, 20a inversely correlate with GSK-3 β /NF- κ B/NLRP-3 pathway to highlight the additive promising effects of atorvastatin and quercetin in experimental induced arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 99: 108042. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108042>
30. Zverev Ya.F. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Features and problems of pharmacokinetics. *Obzory' po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* 2017; 15(2): 4–11. <https://doi.org/10.17816/RCF1524-11> (In Russian)
31. Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Modern nanocarriers as a factor in increasing the bioavailability and pharmacological activity of flavonoids. *Applied Biochemistry and Microbiology.* 2022; 58(9): 1002–20. <https://doi.org/10.1134/s0003683822090149>
32. Han Z., Gao X., Wang Y., Cheng S., Zhong X. et al. Ultrasmall iron-quercetin metal natural product nanocomplex with antioxidant and macrophage regulation in rheumatoid arthritis. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2023; 13(4): 1726–39. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.11.020>
33. Jeyadevi R., Sivasudha T., Rameshkumar A., Ananth D.A., Aseervatham G.S.B. Enhancement of antiarthritic effect of quercetin using thioglycolic acid-capped cadmium telluride quantum dots as nanocarrier in adjuvant induced arthritic Wistar rats. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2013; 112: 255–63. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.07.065>
34. Li X., Wang X., Qu X., Shi N., Li Q. et al. Microenvironmental enzyme-responsive methotrexate modified quercetin micelles for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Nanomedicine.* 2024; 19: 3259–73. <https://doi.org/10.2147/IJN.S457004>
35. Souza K.S., Moreira L.S., Silva B.T., Oliveira B.P.M., Carvalho A.S. et al. Low dose of quercetin-loaded pectin/casein microparticles reduces the oxidative stress in arthritic rats. *Life Sci.* 2021; 284: 119910. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119910>
36. Hannan A., Akhtar B., Sharif A., Anjum F., Pasha I. et al. Quercetin-loaded chitosan nanoparticles ameliorate adjuvant-induced arthritis in rats by regulating anti-oxidant enzymes and downregulating pro- and inflammatory cytokines. *Inflammopharmacology.* 2023; 31: 287–300. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01118-4>
37. Yoon H-Y., Lee E-G., Lee H., Cho I.J., Choi Y.J. et al. Kaempferol inhibits IL-1 β -induced proliferation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and the production of COX-2, PGE2 and MMPs. *Int. J. Mol. Med.* 2013; 32(4): 971–7. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1468>
38. Pan D., Li N., Liu Y., Xu Q., Liu Q. et al. Kaempferol inhibits the migration and invasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by blocking activation of the MAPK pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 55: 174–82. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.12.011>
39. Lee C-J., Moon S-J., Jeong J-H., Lee S., Lee M-H. et al. 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. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0433-0>
40. Luo H., Zhang R. Icarin enhances cell survival in lipopolysaccharide-induced synoviocytes by suppressing ferroptosis via the xc-/GPX4 axis. *Exp. Ther. Med.* 2021; 21: 72. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9504>
41. Wu Z.M., Luo J., Shi X.D., Zhang S.X., Zhu X.B., Guo J. Icarin alleviates rheumatoid arthritis via regulating miR-223-3p/NLRP3 signalling axis. *Autoimmunity.* 2020; 53(8): 450–8. <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1836488>
42. Hughes S.D., Ketheesan N., Haleagrahara N. The therapeutic potential of plant flavonoids on rheumatoid arthritis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 57(17): 3601–13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1246413>
43. Lee J.D., Huh J.E., Jeon G., Yang H.R., Woo H.S. et al. Flavonol-rich RVHxR from *Rhus verniciflua* Stokes and its major compound fisetin inhibits inflammation-related cytokines and angiogenic factor in rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells and *in vivo* models. *Int. Immunopharmacol.* 2009; 9(3): 268–76. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.11.005>
44. Fu Q., Gao Y., Zhao H., Wang Z., Wang J. Galangin protects human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via suppression of the

NF- κ B/NLRP3 pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018; 18(4): 3619–24. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9422>

45. Liu X-R., Li S-F., Mei W-Y., Liu X-D., Zhou R-B. Isorhamnetin downregulates MMP2 and MMP9 to inhibit development of rheumatoid arthritis through SRC/ERK/CREB pathway. *Chin. J. Integr. Med.* 2024; 30(4): 299–310. <https://doi.org/10.1007/s11655-023-3753-6>

46. Chakraborty D., Gupta K., Biswas S. A mechanistic insight of phytoestrogens used for rheumatoid art-hritis: on evidence-based review. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 133: 111039. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111039>

47. Cao D., Fan Q., Li Z., Chen M., Jiang Y. et al. Transcriptomic profiling revealed the role of apigenin-4'-O- α -L-rhamnoside in inhibiting the activation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via MAPK signaling pathway. *Phytomedicine.* 2022; 102: 154201. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154201>

48. Xiao B., Li J., Qiao Z., Yang S., Kwan H-Y. et al. Therapeutic effects of *Siegesbeckia orientalis* L. and its active compound luteolin in rheumatoid arthritis: network pharmacology, molecular docking and experimental validation. *J. Ethnopharmacol.* 2023; 317: 116852. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116852>

49. Dinda B., Dinda S., DasSharma S., Banik R., Chakraborty A., Dinda M. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders. *Eur. J. Med. Chem.* 2017; 131: 68–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.004>

50. Zhang X., Guan X., Piao Y., Che X., Si M., Jin J. Baicalein induces apoptosis of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through inactivation of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022; 2022: 3643265. <https://doi.org/10.1155/2022/3643265>

51. Yang J., Yang Y., Chu Y., Li M. Identification of baicalin as an immunoregulatory compound by controlling T_H17 cell differentiation. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e17164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017164>

52. Yang X., Yang J., Zou H. Baicalin inhibits IL-17-mediated joint inflammation in murine adjuvant-induced arthritis. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 268065. <https://doi.org/10.1155/2013/268065>

53. Wang C., Song Y., Wang X., Mao R., Song L. Baicalin ameliorates collagen-induced arthritis through the suppression of Janus kinase 1 (JAK1)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling in mice. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 9213–222. <https://doi.org/10.12659/MSM.910347>

54. Sun F., Gu W. Baicalin attenuates collagen-induced arthritis via inhibition of JAK₂-STAT₃ signaling and regulation of Th17 cells in mice. *J. Cell. Commun. Signal.* 2019; 13(1): 65–73. <https://doi.org/10.1007/s12079-018-0475-1>

55. Bai L., Bai Y., Yang Y., Zhang W., Huang L. et al. Baicalin alleviates collagen-induced arthritis and suppresses TLR2/MYD88/NF- κ B p65 signaling in rats and HELS-RAs. *Mol. Med. Rep.* 2020; 22(4): 2833–41. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11369>

56. Chen X., Wang Y., Cai J., Wang S., Cheng Z. et al. Anti-inflammatory effect of baicalin in rats with adjuvant arthritis and its autophagy-related mechanism. *Technol. Health Care.* 2022; 30(S1): 191–200. <https://doi.org/10.3233/THC-228018>

57. Wang X-H., Dai C., Wang J., Liu R., Li L., Yin Z-S. Therapeutic effect of neohesperidin of TNF- α -stimulated human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Chin. J. Nat. Med.* 2021; 19(10): 741–9. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(21\)60107-3](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(21)60107-3)

58. Qi W., Lin C., Fan K., Chen Z., Liu L. et al. Hesperidin inhibits synovial cell inflammation and macrophage polarization through suppression of the PI3K/AKT pathway in complete Freund's adjuvant-induced arthritis in mice. *Chem. Biol. Interact.* 2019; 306: 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.04.002>

59. Li R., Li J., Cai L., Hu C-m., Zhang L. Suppression of adjuvant arthritis by hesperidin in rats and its mechanisms. *JPP.* 2008; 60(2): 221–8. <https://doi.org/10.1211/jpp.60.2.0011>

60. Adefegha S.A., Bottari N.B., Leal D.B., de Andrade C.M., Scheitinger M.R. Interferon gamma/interleukin-4 modulation, anti-inflammatory and antioxidant effects of hesperidin in complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis model of rats. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2020; 42(5): 509–20. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1814806>

61. Umar S., Kumar A., Sajad M., Zargan J., Ansari M.. et al. Hesperidin inhibits collagen-induced arthritis possibly through suppression of free radical load and reduction in neutrophil activation and infiltration. *Rheumatol. Int.* 2012; 33 (3): 57–63. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2430-4>

62. Zhang G., Sun G., Guan H., Li M., Liu Y. et al. Naringenin nanocrystals for improving anti-rheumatoid arthritis activity. *Asian J. Pharm. Sci.* 2021; 16(6): 816–25. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2021.09.001>

63. Aihaiti Y., Cai Y.S., Tuerhong X., Yang Y.N., Ma Y. et al. Therapeutic effects of naringin in rheumatoid arthritis: network pharmacology and experimental validation. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 672054. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.672054>

64. Bussmann A.J.C., Borghi S.M., Zaninelli T.H., Dos Santos T.S., Guazelli C.F.S. et al. The citrus flavanone naringenin attenuates zymosan-induced mouse joint inflammation: induction of Nrf2 expression in recruited CD45 hematopoietic cells. *Inflammopharmacology.* 2019; 27(6): 1229–42. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-00561-6>

65. Jiang Y-P., Wen J-J., Zhao X-X., Gao Y-C., Ma X. et al. The flavonoid naringenin alleviates collagen-induced arthritis through curbing the migration and polarization of CD4⁺T lymphocyte driven by regulating mitochondrial fission. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 279. <https://doi.org/10.3390/ijms24010279>

66. Xie X., Fu J., Gou W., Qin Y., Wang D. et al. Potential mechanism of tea for treating osteoporosis, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis. *Front. Med.* 2024; 11: 1289777. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1289777>

67. Ahmed S. Green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate in arthritis: progress and promise. *Athritis Res. Ther.* 2010; 12(2): 208. <https://doi.org/10.1186/ar2982>

68. Kciuk M., Garg A., Rohilla R., Dhankhar S., Dhiman S. et al. Therapeutic potential of plant-derived compounds and plant extracts in rheumatoid arthritis-comprehensive review. *Antioxidants (Basel).* 2024; 13(7): 775. <https://doi.org/10.3390/antiox13070775>

69. Singh A.K., Umar S., Riegsecker S., Chourasia M., Ahmed S. Regulation of transforming growth factor β -activated kinase activation by epigallocatechin-3-gallate in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: suppression of K(63)-linked autoubiquitination of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(2): 347–58. <https://doi.org/10.1002/art.39447>

70. Sivasakthi P., Priya E.S., Selvan P.S. Molecular insights into phytochemicals exhibiting anti-arthritis activity: systematic review: John Di Battista. *Inflamm. Res.* 2021; 70(6): 665–85. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01471-0>
71. Liu X., Wang Z., Qian H., Tao W., Zhang Y. et al. Natural medicines of targeted rheumatoid arthritis and its action mechanism. *Front Immunol.* 2022; 13: 945129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945129>
72. Roy S., Sannigrahi S., Vaddepalli R., Ghosh B., Pusp P. A novel combination of methotrexate and epigallocatechin attenuates the overexpression of pro-inflammatory cartilage cytokines and modulates antioxidant status in adjuvant arthritic rats. *Inflammation.* 2012; 35(4): 1435–447. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9457-2>
73. Roy S., Sannigrahi S., Ghosh B., Pusp P., Roy T. Combination therapy of dexamethasone with epigallocatechin enhances tibiotarsal bone articulation and modulates oxidative status correlates with cartilage cytokines expression in the early phase of experimental arthritis. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 698(1–3): 444–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.004>
74. Li J., Li J., Yue Y., Hu Y., Cheng W. et al. Genistein suppresses tumor necrosis factor α -induced inflammation via modulating reactive oxygen species/Akt/nuclear factor κ B and adenosine monophosphate-activated protein kinase signal pathways in human synovial cell MH7A cells. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 315–23. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S52354>
75. Zhang Y., Dong J., He P., Li W., Zhang Q. et al. Genistein inhibits cytokines or growth factor-induced proliferation and transformation phenotype in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2012; 35(1): 377–87. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9365-x>
76. Ramesh P., Jagadeesan R., Sekaran S., Dhanasekaran A., Vimalraj S. Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodelling. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 779638. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779638>
77. Erdayandi G.E., Yilmaz O., Kerimoglu G., Sahin E., Dogan S.Y. Can intra-articular daidzein injection reduce oxidative damage and early osteoarthritis in a rabbit temporomandibular joint model? *BMC Oral Health.* 2024; 24(1): 1193. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04990-4>
78. Ahmad S., Alam K., Hossain M.M., Fatima M., Firdaus F. et al. Anti-arthritis and cardioprotective action of hesperidin and daidzein in collagen-induced rheumatoid arthritis. *Mol. Cell. Biochem.* 2016; 423(1–2): 115–27. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2830-y>
79. Isik A., Koca S.S., Ustundag B., Celik H., Yildirim A. Paraxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 342–8. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0300-8>

Сведения об авторах:

Зверев Яков Федорович, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, e-mail: zveyasha@mail.ru

Рыкунова Анна Яковлевна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, e-mail: zveranna@mail.ru.