

УДК 617.3

© Хабаров В.Н., Беляевский В.А., 2026

Оригинальная статья / Original article



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХЕЛАТНОЙ ФОРМЫ ЦИНКА С ГИАЛУРОНАНОМ В КАЧЕСТВЕ СЕНОМОРФИКА, МОДИФИЦИРУЮЩЕГО АНАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ СЕНЕСЦЕНТНЫХ ХОНДРОЦИТОВ

В.Н. ХАБАРОВ¹, В.А. БЕЛЯЕВСКИЙ²¹ Научно-исследовательский центр гиалуроновой кислоты, 119146, Москва, Россия² Частная клиника «Биони Медикал», 117418, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Поиск веществ и методов, замедляющих и/или предотвращающих процессы разрушения хряща суставов актуален в медицине. Известно, что ингибирование экспрессии генов основных белковых комплексов – агрекана и декорина способствует его разрушению.

Цель исследования: изучить влияние протеза синовиальной жидкости с хелатной формой цинка и гиалуроновой кислотой на экспрессию агрекана, декорина и трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) в культуре сенесцентных хондроцитов.

Материалы и методы: источником первичной культуры хондроцитов являлась реберная хрящевая ткань. Для моделирования инфламэйджинга генотоксического стресса на культуру клеток воздействовали ультрафиолетом. Изучали четыре типа культур хондроцитов: контрольная – нормальная культура (2–4 пассаж с добавлением ростовой среды); культура с моделью инфламэйджинга (МИ); культура с комбинацией инфламэйджинг + гиалуроновый гель (МИ+ГК); культура с комбинацией инфламэйджинг + препарат «Ювента» с хелатом цинка (МИ+Ювента). Верификация белковых факторов проводилась методом иммуноцитохимии с использованием первичных моноклональных антител коллагена II, IV типов. Для визуализации использовали иммунофлуоресцентную конфокальную микроскопию. Разницу в экспрессии исследуемых маркеров наблюдали в зависимости от интенсивности свечения красителей.

Результаты: При развитии у клеток SASP-фенотипа экспрессия агрекана снизилась в 5,6 раза по сравнению с контрольной и составила 0,60 %. Введение ГК повышало экспрессию агрекана до 1,34 %, а «ЮВЕНТА» - до 5,88 %. Экспрессия TGF- β 1 снизилась до 0,12 %. Введение ГК и «ЮВЕНТА» привело к равному увеличению уровня экспрессии TGF- β 1: 1,47 % и 1,45 %, соответственно. Экспрессия декорина снизилась более, чем в 16 раз, значительного влияния «ЮВЕНТЫ» по сравнению с чистого ГК обнаружено не было.

Заключение: Протез синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты с хелатной формой цинка способен частично восстанавливать анаболическую активность сенесцентных хондроцитов путем повышения экспрессии компонентов хрящевого матрикса, прежде всего, агрекана.

Ключевые слова: агрекан; декорин; трансформирующий фактор роста; хелат цинка с гиалуронатом; остеоартрит; SASP-фенотип хондроцитов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Хабаров В.Н., Беляевский В.А. Перспективы использования хелатной формы цинка с гиалуронатом в качестве сеноморфика, модифицирующего анаболические функции сенесцентных хондроцитов. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2026;1:39–46.

Этическая экспертиза. Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и дали согласие на обработку и публикацию клинического материала. Исследование одобрено этическим комитетом.

PROSPECTS OF USING A CHELATED FORM OF ZINC WITH HYALURONAN AS A CENOMORPHIC MODIFYING THE ANABOLIC FUNCTIONS OF SENESCENT CHONDROCYTES

VLADIMIR N. KHABAROV¹, VALENTIN A. BELYAEVSKY²¹ Scientific Research Center of Hyaluronic Acid, 119146, Moscow, Russia² Private clinic "Bioni Medical", 117418, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Strategies that can slow or prevent articular cartilage deterioration remain clinically important. Reduced expression of genes encoding major extracellular matrix components, including aggrecan and decorin, is associated with cartilage degeneration.

Objective: To assess how a hyaluronic-acid-based synovial fluid substitute containing chelated zinc influences the expression of aggrecan, decorin, and transforming growth factor TGF- β 1 in a senescent chondrocyte model.

Methods: Primary chondrocytes were isolated from costal cartilage and cultured. Cellular senescence/inflammation-associated genotoxic stress was induced by ultraviolet irradiation. Four conditions were compared: (1) untreated control culture; (2) inflammation model (IM); (3) IM with hyaluronic acid gel (IM+HA); and (4) IM with the hyaluronic acid + chelated zinc preparation Yuventa (IM+Yuventa). Chondrocyte phenotype was confirmed by immunocytochemistry using monoclonal antibodies to type II and type IV collagen, with signal detection by confocal immunofluorescence microscopy. Relative expression of target markers was evaluated from fluorescence intensity.

Results: IM was accompanied by a pronounced decline in aggrecan expression (5.6-fold vs control; 0.60 %). HA partially increased aggrecan to 1.34 %, whereas Yuventa raised it to 5.88 %. TGF- β 1 dropped to 0.12 % under IM and increased comparably with HA and Yuventa (1.47% and 1.45 %, respectively). Decorin decreased more than 16-fold under IM; Yuventa did not demonstrate a clear advantage over HA alone for this marker.

Conclusion: Hyaluronic acid supplemented with chelated zinc may partially restore anabolic activity in senescent chondrocytes, primarily by enhancing aggrecan expression.

Key words: aggrecan; decorin; transforming growth factor; zinc chelate with hyaluronan; osteoarthritis; SASP-phenotype of chondrocytes.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest

Funding: the study had no sponsorship

For citation: Khabarov V. N., Belyaevsky V.A. Prospects of using a chelated form of zinc with hyaluronan as a ceneomorphic modifying the anabolic functions of senescent chondrocytes. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2026;1:39–46.

DOI: 10/17238/issn2226-2016.2026.1.39–46

Введение

С возрастом во всех тканях и органах человека накапливается особый тип стареющих клеток – сенесцентные, которые представляют собой живые, метаболически активные, но неспособные к делению дифференцированные клетки. Любая клетка организма может стать сенесцентной в силу повреждений, вызванных как внутренними, так и внешними факторами. С точки зрения воздействия на окружающие ткани наиболее важным свойством стареющих клеток является приобретение ими особого секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (англ. Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP). Общий провоспалительный фон, создаваемый стареющими клетками благодаря SASP, является одним из основных механизмов хронического стерильного воспаления, связанного со старением (inflammation). SASP-фенотип характеризуется повышенной секрецией биологически активных молекул стареющими клетками, включая хемокины, цитокины, протеазы и факторы роста. По этим причинам SASP вовлечен в патогенез и прогрессирование заболеваний, связанных со старением, включая суставные патологии и, в частности, остеоартрит (ОА) [1, 2]. Ферменты, связанные с прогрессированием ОА, были идентифицированы как факторы SASP, и их избирательное модифицирование с помощью сеноморфиков (препараты, которые модулируют свойства стареющих клеток, подавляя фенотипы старения), может в перспективе применяться при ОА [3, 4]. Однако доказательства специфического и протекторного действия сеноморфиков при лечении ОА в настоящее время не найдены [5].

Выявление специфических биомаркеров для профилактики, лечения или идентификации стадий заболевания ОА стало актуальной проблемой клинической практики. Вариативные эпитопы коллагена II типа, а также продукты деградации коллагена, в целом, такие как мочевой С-концевой телопептид коллагена II типа (uCTX-II), сывороточный олигомерный матриксный белок хряща (COMP) и протеогликаны – агрекан, декорин, а также трансформирующий фактор роста (TGF- β) – являются основными хрящевыми биомаркерами [6]. Эти факторы продемонстрировали потенциальную применимость для оценки предрасположенности и тяжести текущего ОА. Однако, учитывая гетерогенность этого заболевания, отсутствие данных по их клинической валидации, отсутствие воспроизводимых и международно-признанных методов, ни один из вышеуказанных биомаркеров до сих пор не нашел рутинного применения в практике лечения ОА [7].

Протеогликаны: агрекан, бигликан, декорин, перлекан и версикан вносят значительный вклад, как в поддержание здоровья суставного хряща, так и в процесс его восстановления [8]. Некоторые из них оказались полезными для определения временной стадии ОА в качестве биомаркеров [6]. Ингибирование экспрессии генов основных белковых комплексов – агрекана и декорина способствует разрушению хряща суставов. Интересно, что при посттравматическом ОА декорин задерживает потерю фрагментированного агрекана и фибрилляцию поверхности хряща и, таким образом, играет защитную роль, замедляя дегенерацию хрящевой ткани [9]. В клеточной линии хондроцитов человека C28/I2 было определено влияние снижения экспрессии декорина

на профили экспрессии генов и идентифицировано 1780 дифференциально экспрессируемых генов [10]. Исследование подтвердило, что снижение экспрессии основного гена декорина значительно подавляет пролиферацию и адгезию клеток, а также индуцирует апоптоз хондроцитов.

Кроме протеогликанов, значительную роль в артрологии при заболеваниях суставов играет трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. Исследования показали, что TGF- β 1 — ключевой ростовой фактор, необходимый для более эффективной дифференцировки МСК в хондроциты [10].

Цель исследования

Изучить как протез синовиальной жидкости с хелатной формой цинка и гиалуроновой кислотой влияет на экспрессию агрекана, декорина и трансформирующего фактора роста TGF- β 1 в культуре сенесцентных хондроцитов.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Методами иммуноцитохимии изучали модулирующее действие хелатной формы цинка, как основного компонента в составе препарата «Ювента» – протеза синовиальной жидкости, на экспрессию TGF- β 1, агрекана и декорина в культуре хондроцитов при моделировании инфламэйджинга генотоксического стресса.

Протез синовиальной жидкости «Ювента» [11, 12] (состав: натриевая соль гиалуроновой кислоты – 15 мг/мл, натрия хлорид 8,5 мг/мл, натрия гидрофосфат дигидрат 3,5 мг/мл, натрия дигидрофосфат дигидрат 0,4 мг/мл; хлористый цинк 0,025 мг/мл) готовили для экспериментов по следующей схеме: 2,0 мл геля разводили физраствором до 10 мл и по 1 мл вводили в ростовую среду.

В проведенном исследовании источником первичной культуры хондроцитов являлась биопсия реберной хрящевой ткани, которая культивировалась в виде монослоя и поддерживалась в условиях *in vitro* в культуральной среде по стандартным протоколам. Для моделирования инфламэйджинга генотоксического стресса на культуру клеток воздействовали бактерицидной дезинфицирующей лампой Philips TUV 8W (Philips, Нидерланды), производящей коротковолновое ультрафиолетовое излучение с пиковым значением на длине волны 253,7 нм.

В исследовании использовали четыре типа культур: контрольная – нормальная культура хондроцитов (2–4 пассаж с добавлением ростовой среды), инкубация 24 часа; культура с моделью инфламэйджинга (МИ) – культура с моделированным естественным клеточным старением хондроцитов в физрастворе, инкубация 24 часа; культура с комбинацией инфламэйджинг + гиалуроновый гель (МИ+ГК) (аналогичный по составу с «Ювентой», но

без цинка); культура с комбинацией инфламэйджинг + «Ювента» (МИ+ЮВЕНТА).

Для верификации наличия белковых факторов в клетках был применён метод иммуноцитохимии с использованием первичных моноклональных антител коллагена II, IV типов. Для последующей визуализации методом иммунофлуоресцентной конфокальной микроскопии были использованы вторичные антитела, конъюгированные с Alexa Fluor 488 и Alexa Fluor 647 (1:1000, Abcam). Окрашивание препаратов проводили по стандартному протоколу. Разницу в экспрессии исследуемого маркера TGF- β 1, агрекана и декорина в каждой из четырёх культур наблюдали в зависимости от интенсивности свечения красителей (рис. 1–3).

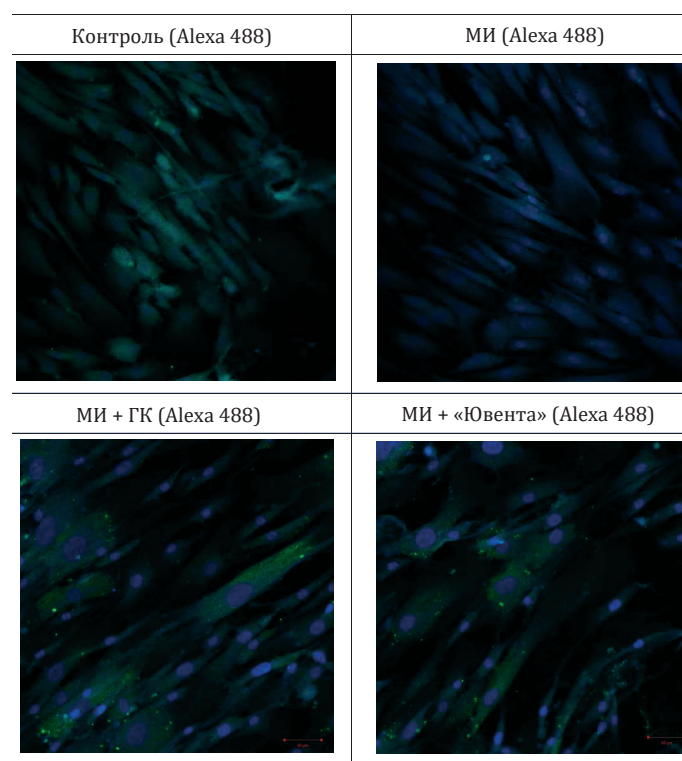


Рисунок 1. Экспрессия TGF- β 1 в культуре хондроцитов в контрольной группе и при развитии инфламэйджинга. Увеличение: $\times 1000$

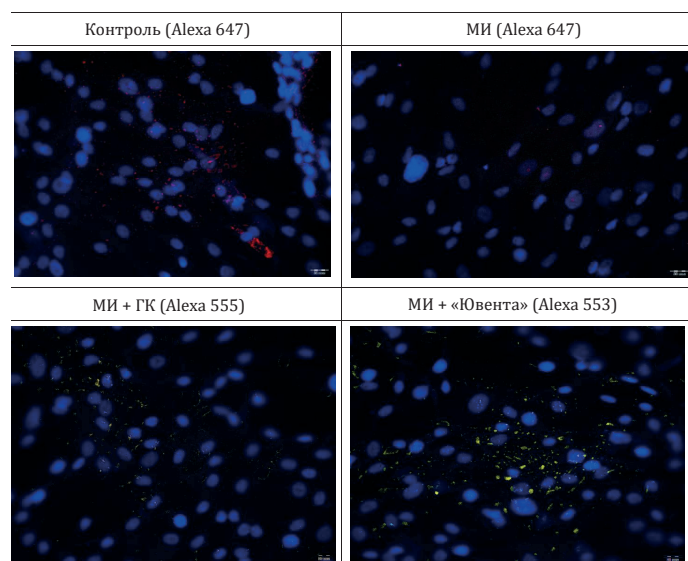


Рисунок 2. Экспрессия агрекана в культуре хондроцитов в контрольной группе и при развитии инфламэйджинга. Увеличение: x1000

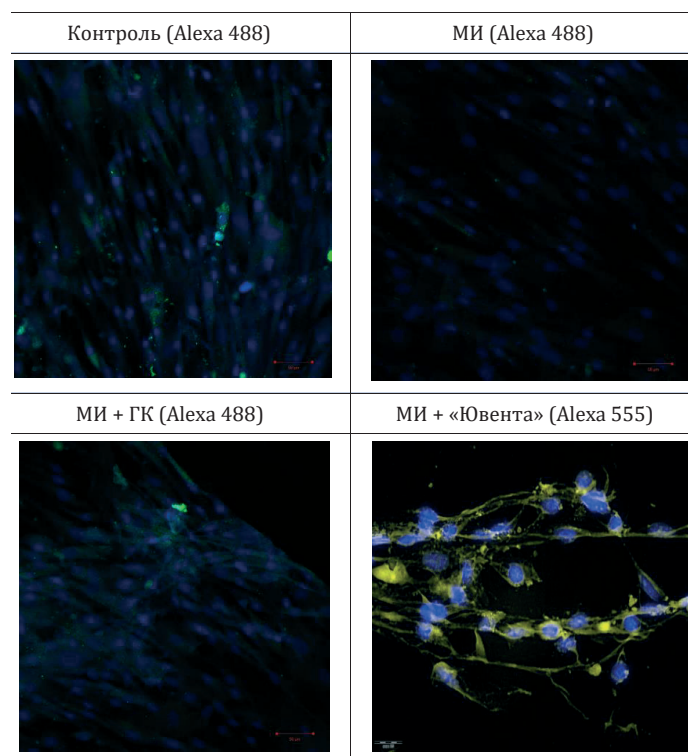


Рисунок 3. Экспрессия декорина в культуре хондроцитов в контрольной группе и при развитии инфламэйджинга. Увеличение: x1000

Статистический анализ

Результаты исследования оценивали морфометрическим методом с помощью инвертированного микроскопа Olympus IX73 (Olympus, Япония) и программного обе-

спечения cellsens Standart. Относительную площадь экспрессии рассчитывали, как площадь экспрессии маркера к общей площади поля зрения. Статистическую обработку проводили в программе Origin. Для сравнения групп использовали непараметрический U-критерий Манна Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего.

Результаты исследования

На рисунках 4–6 представлены экспериментальные данные по уровню экспрессии генов, кодирующих белки TGF- β 1, агрекан и декорин в культуре хондроцитов, подвергнутых УФ-излучению, что приводит к формированию сенесцентного клеточного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP-фенотипа).

Площадь экспрессии TGF- β 1 в культуре хондроцитов в контрольной группе составляла 0,51 %. При развитии у клеток SASP-фенотипа, экспрессия TGF- β 1 в группе МИ снизилась до уровня 0,12 %, что соответствовало уменьшению в 4,25 раза. Введение ГК и препарата «ЮВЕНТА» привело к практически равному уровню экспрессии TGF- β 1: 1,47 % и 1,45 %, соответственно, что соответствовало 12-ти кратному росту по сравнению с культурой сенесцентных хондроцитов при моделировании естественного клеточного старения. Влияние хелатной формы цинка в этой серии экспериментов выявлено не было.

Экспрессия агрекана в культуре хондроцитов в контрольной группе составляла 3,37 %. В группе моделирования инфламэйджинга при воздействии УФ-излучения и развития у клеток SASP-фенотипа, экспрессия агрекана снизилась в 5,6 раза и составила 0,60 %. Введение ГК привело к увеличению уровня экспрессии агрекана до 1,34 %, а препарат «ЮВЕНТА» достоверно повысил уровень его экспрессии до 5,88 %, что почти в 10 раз выше по сравнению с культурой сенесцентных хондроцитов в моделировании естественного клеточного старения. Наблюдаемый эффект препарата, содержащего ГК с хелатом цинка – особенно значимый результат нашей работы, т.к. агрекан – основной протеогликан хрящевого межклеточного матрикса, от которого, в основном, зависит гомеостаз суставного хряща.

Что касается декорина, то перевод нормальных хондроцитов в сенесцентное состояние сопровождался самым значительным снижением экспрессии гена, кодирующего декорин: более, чем в 16 раз снизился его уровень (рис. 6) в клеточной культуре при УФ-облучении (площадь экспрессии декорина в культуре хондроцитов в контрольной группе составляла 0,98 %, а в группе моделирования инфламэйджинга – 0,06 %). Значительного влияния хелата цинка в составе препарате «ЮВЕНТА» по сравнению с чистым ГК зафиксировано не было: площадь

экспрессии составила 1,59 % для ГК и 1,75 % для препарата «ЮВЕНТА», что статистически не значимо.

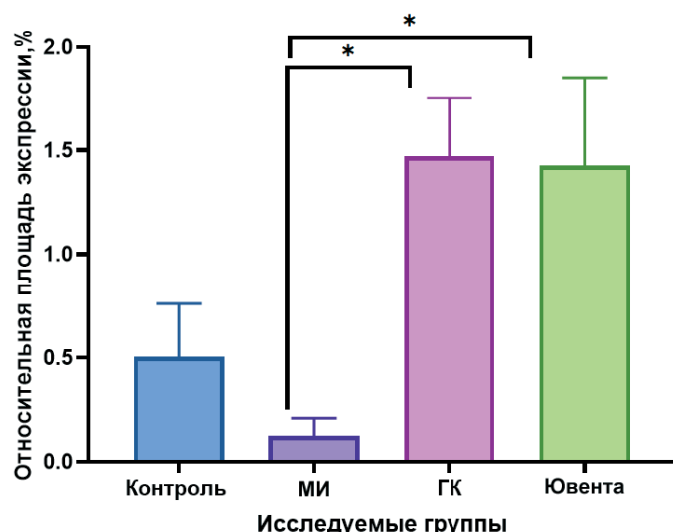


Рисунок 4. Уровень экспрессии трансформирующего фактора роста TGF-β1 в исследуемых группах клеточных культур, подвергнутых генотоксическому стрессу в модели инфламэйджинга генотоксического стресса.

Примечание: * - статистически значимое различие между группами клеток, $p < 0,05$. Исследуемые группы: контрольная - нормальная культура хондроцитов (2-4 пассаж с добавлением ростовой среды), инкубация 24 часа; культура с моделью инфламэйджинга (МИ) - культура с моделированным естественным клеточным старением хондроцитов в физрастворе, инкубация 24 часа; культура с комбинацией инфламэйджинг + гиалуроновый гель (МИ+ГК) (аналогичный по составу с «Ювентой», но без цинка); культура с комбинацией инфламэйджинг + «Ювента» (МИ+ЮВЕНТА.)

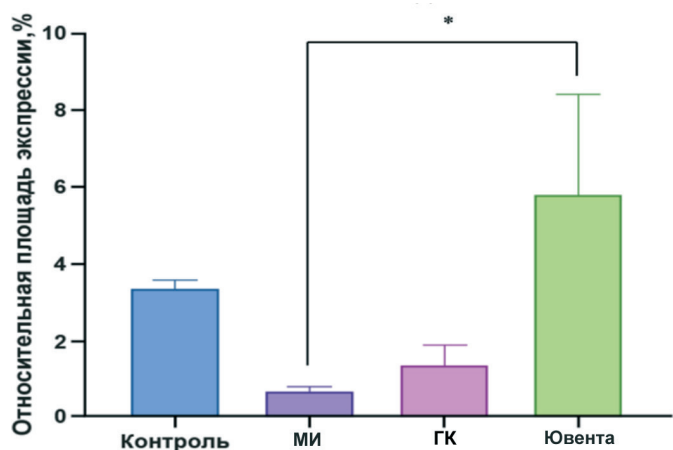


Рисунок 5. Уровень экспрессии Агрекана в исследуемых группах клеточных культур, подвергнутых генотоксическому стрессу в модели инфламэйджинга генотоксического стресса. Примечание: * - статистически значимое различие между группами клеток, $p < 0,05$. Исследуемые группы: контрольная - нормальная культура хондроцитов (2-4 пассаж с добавлением ростовой среды), инкубация 24 часа; культура с моделью инфламэйджинга (МИ) - культура с моделированным естественным клеточным старением хондроцитов в физрастворе, инкубация 24 часа; культура с комбинацией инфламэйджинг + гиалуроновый гель (МИ+ГК) (аналогичный по составу с «Ювентой», но без цинка); культура с комбинацией инфламэйджинг + «Ювента» (МИ+ЮВЕНТА.)

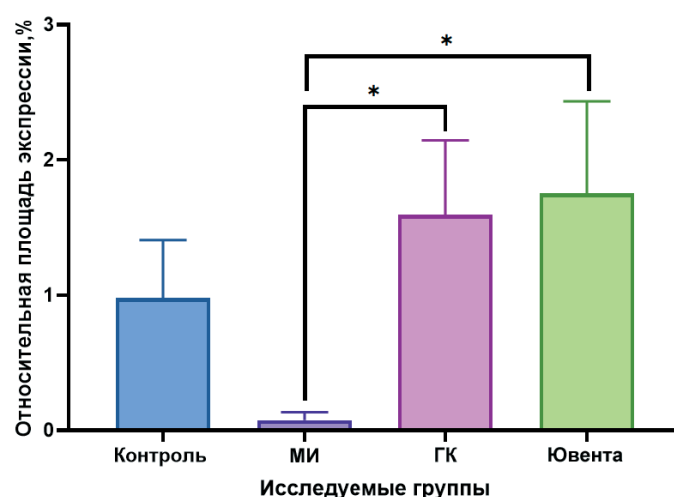


Рисунок 6. Уровень экспрессии декорина в исследуемых группах клеточных культур, подвергнутых генотоксическому стрессу в модели инфламэйджинга генотоксического стресса. Примечание: * - статистически значимое различие между группами клеток, $p < 0,05$. Исследуемые группы: контрольная - нормальная культура хондроцитов (2-4 пассаж с добавлением ростовой среды), инкубация 24 часа; культура с моделью инфламэйджинга (МИ) - культура с моделированным естественным клеточным старением хондроцитов в физрастворе, инкубация 24 часа; культура с комбинацией инфламэйджинг + гиалуроновый гель (МИ+ГК) (аналогичный по составу с «Ювентой», но без цинка); культура с комбинацией инфламэйджинг + «Ювента» (МИ+ЮВЕНТА.)

Обсуждение

В нашем исследовании рассмотрено влияние препарата «Ювента» на ключевые компоненты гомеостаза хрящевой ткани в условиях индуцированного клеточного старения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что интеграция хелатной формы цинка в структуру гиалуроновой кислоты не просто потенцирует действие последней, но и качественно меняет биологический ответ сенесцентных хондроцитов. Обнаруженное нами десятикратное увеличение экспрессии агрекана и существенная модуляция уровня TGF-β1 указывают на восстановление анаболической активности клеток, ранее находившихся в состоянии глубокого функционального угнетения под воздействием генотоксического стресса. Это позволяет рассматривать исследуемую комбинацию как эффективный инструмент преодоления "инфламэйджинга" в суставном хряще. Изучение роли TGF-β1 в патогенезе ОА показывает, что TGF-β1 способствует заживлению тканей, уравнивает действие матриксных металлопротеиназ, которые стимулируются воспалительными цитокинами и продуктами деградации хрящевого внеклеточного матрикса. Сигнальный путь TGF-β регулирует экспрессию факторов транскрипции и факторов роста, контролируя пролиферацию и дифференцировку хондроцитов [13, 14]. Транскрипционный фактор FOXO1 является ключевым регулятором аутофагии. В хондроцитах снижение экспрессии FOXO1 с возрастом

вызывает ОА из-за дисфункции аутофагии. В исследовании авторов Kurakazu I et al. [13] изучался механизм, посредством которого сигнализация трансформирующего фактора роста TGF β 1 регулирует ось FOXO1-аутофагия. Фактор TGF β 1 способствовал экспрессии мРНК и белка FOXO1, который снижается с возрастом. TGF β 1 защищает хондроциты от окислительного стресса через ось FOXO1-аутофагия [13]. В научной литературе встречается мнение, что фактор TGF β 1 может провоцировать артрофиброз. Артрофиброз или чрезмерное рубцевание суставов — это изнурительное состояние, вызывающее боль и скованность вследствие прогрессирования ОА. В основе патологии лежит нарушение регуляции сигнального пути трансформирующего фактора TGF- β 1, что стимулирует фиброгенез. Однако данные, полученные при исследовании других органов и систем, свидетельствуют о том, что интерлейкин-11 (IL-11) опосредует фиброз в результате действия TGF- β 1. В современном исследовании 2025 года изучали взаимосвязь между IL-11 и синовиальным фиброзом у пациентов с терминальной стадией ОА коленного сустава. Результаты демонстрируют сильную взаимосвязь между IL-11 и состоянием синовиального фиброза у пациентов с запущенным ОА, указывая на то, что IL-11, а не TGF- β 1, является ключевым медиатором этого процесса [15]. Результаты, полученные в нашей работе, демонстрируют, что сочетанное применение гиалуроновой кислоты с хелатной формой цинка позволяет преодолеть метаболическую инертность сенесцентных хондроцитов, инициируя мощный анаболический ответ в виде многократного усиления экспрессии агрекана и восстановления регуляторного потенциала через модуляцию фактора TGF- β 1.

Разрушение суставного хряща при ОА начинается с истощения сети гиалуронан-агрекан с последующей деградацией коллагеновых фибрилл. Снижение способности удерживать протеогликан агрекан является ранним проявлением ОА. Повышенный оборот гиалуронана тесно связан с изменениями уровня агрекана [16]. Без правильно закрепленного на клеточной поверхности агрекана несущая функция хряща оказывается под угрозой. Закрепление происходит только за счёт связывания агрекана с гиалуроновой кислотой, когда гиалуронан координируется либо с гиалуронансинтазой HAS2, либо за счёт мультивалентного связывания с клеточным рецептором гиалуронана - CD44 [17]. Полученные нами данные по увеличению экспрессии агрекана под действием препарата «Ювента» наглядно демонстрируют синергетический эффект гиалуронана и хелатной формы цинка, который позволяет не только компенсировать дефицит основного протеогликана в стареющих хондроцитах, но и значимо превосходить результаты применения традиционных монопрепаратов гиалуроновой кислоты.

Белок декорин, как один из типов молекул внеклеточного матрикса, является прототипом семейства малых лейцин-богатых протеогликанов. Имея молекулярную массу около 100 кДа, он состоит из 40-кДа основного белка и одной боковой цепи хондроитинсульфата или дерматансульфата. Малоразмерные протеогликаны, к которым и относится декорин, являются хорошо известными стимуляторами фибриллогенеза коллагена в соединительных тканях. Результаты исследований показали, что каждый такой протеогликан уникальным образом влияет на структуру коллагена как на уровне фибрилл, так и на уровне зрелых волокон, изменяя механическую реакцию тканей на нагрузку [18]. В частности, декорин продемонстрировал значительные различия в свойствах растяжения по сравнению с бигликаном и фибромодулином, что подчеркивает его особую роль в обеспечении структурно и механически прочного ответа при растягивающей нагрузке. Действие декорина разнообразно и включает способность функционировать как эндогенный панрецепторный ингибитор тирозинкиназы, регулятор как аутофагии, так и митофагии, а также как модулятор иммунной системы. Декорин проявил себя как мощный антифибротический агент [19]. Результаты нашего исследования демонстрируют, что несмотря на выраженное снижение экспрессии декорина при формировании сенесцентного фенотипа хондроцитов, добавление гиалуроновой кислоты, как в чистом виде, так и в составе протеза синовиальной жидкости с хелатной формой цинка, приводит к частичному восстановлению его экспрессии, однако не сопровождается цинк-зависимым усилением данного эффекта.

Заключение

Результаты нашей работы вносят заметный вклад в понимании молекулярно-клеточного механизма иницирования и прогрессирования суставных патологий и возможность влиять на важнейшие регуляторы клеточного метаболизма, необходимые для поддержания хрящевого гомеостаза. Показано, что генотоксический стресс сопровождается выраженным снижением экспрессии агрекана, декорина и трансформирующего фактора роста TGF- β 1, что отражает угнетение анаболической активности клеток и нарушение структуры внеклеточного матрикса, характерные для остеоартрита. Добавление гиалуроновой кислоты частично восстанавливало экспрессию исследуемых маркеров, тогда как применение препарата «Ювента», способного реанимировать анаболический потенциал сенесцентных хондроцитов. Это приводило к селективному и статистически значимому увеличению экспрессии агрекана — основного протеогликана хрящевого матрикса. При этом влияние хелатной формы цинка не сопровождалось дополнительным усилением экспрессии декорина

и TGF- β 1, что указывает на избирательный характер действия препарата на анаболический профиль сенесцентных хондроцитов.

Практическая значимость работы заключается в экспериментальном обосновании перспективности применения гиалуронованого гидрогеля с хелатной формой цинка как средства, способного избирательно усиливать синтез агрекана в условиях клеточного старения, что открывает новые подходы к поддержанию хрящевого гомеостаза при остеоартрите.

Результаты настоящего исследования продолжают цикл работ, проводимых в АНО «Научно-исследовательский центр гиалуроновой кислоты», которые на примере биомаркеров: лубрицина, коллагена II и IV, SOX9, RUNX2, NF- κ B, CD44 позволили выявить у препарата «ЮБЕНТА» выраженные общерегуляторные и геропротекторные свойства.

Список литературы / References:

1. Хабаров В.Н., Беляевский В.А. Молекулярно-клеточные механизмы иницирования и прогрессирования суставных патологий (Обзор литературы). Кафедра травматологии и ортопедии. 2025;(4): 138-147. DOI: 10.17238/issn2226-2016.2025.4.146-156 [Khabarov V.N., Belyaevsky V.A. Molecular and cellular mechanisms of initiation and progression of joint pathologies (Literature review). Department of Traumatology and Orthopedics. 2025;(4): 138-147. DOI: 10.17238/issn2226-2016.2025.4.146-156].
2. Wang S., Yang J., Xiang R., et al. Research and publication trends on knee osteoarthritis and cellular senescence: a bibliometric analysis. *Front Physiol.* 2023;14:1269-338. DOI: 10.3389/fphys.2023.1269338.
3. Liu Y., Zhang Z., Li T., et al. Senescence in osteoarthritis: from mechanism to potential treatment. *Arthritis Res Ther.* 2022; 24(1):174. DOI: 10.1186/s13075-022-02859-x.
4. Хабаров В.Н., Миронова Е.С. Инфламэйджинг: роль сенесцентных хондроцитов в патогенезе ОА. Успехи геронтологии. 2024;37(6):777-86. DOI: 10.34922/AE.2024.37.6.013 [Khabarov V.N., Mironova E.S. Inflammaging: the role of senescent chondrocytes in the pathogenesis of OA. *Advances in Gerontology.* 2024;37(6):777-86. DOI: 10.34922/AE.2024.37.6.013].
5. Oliviero F, Ramonda R. Cartilage-derived biomarkers in osteoarthritis. *Indian J Med Res.* 2021;153(4):413-15. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_436_20.
6. Moretti L, Bizzoca D, Geronimo A, Moretti F, Monaco E, Solarino G, Moretti B. Towards Precision Medicine for Osteoarthritis: Focus on the Synovial Fluid Proteome. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17):9731. DOI: 10.3390/ijms23179731.
7. Wu L, Wen D, Wang W, Wang Y, Zhang L. Identification of key genes in osteoarthritis development: biomarker discovery and therapeutic targets. *Front Med (Lausanne).* 2025; 12:1518-580. DOI: 10.3389/fmed.2025.1518580.
8. Alcaide-Ruggiero L, Cugat R, Domínguez J. Proteoglycans in Articular Cartilage and Their Contribution to Chondral Injury and Repair Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13):10824. DOI: 10.3390/ijms241310824.
9. Li Q, Han B, Wang C, Tong W, Wei Y, Tseng W, Han L, Liu X, Enomoto-Iwamoto M, Mauck L, Qin L, Iozzo R, Birk D, Han L. Mediation of Cartilage Matrix Degeneration and Fibrillation by Decorin in Post-traumatic Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(8):1266-77. DOI: 10.1002/art.41254.
10. Wang M, Li Z, Zhang M, Wang H, Zhang Y. Decorin knockdown affects the gene expression profile of adhesion, growth and extracellular matrix metabolism in C-28/I2 chondrocytes. *PLoS One.* 2020; 15(4):0232-321. DOI: 10.1371/journal.pone.0232321.
11. Иванов П.Л., Хабаров В.Н. Твердофазный способ получения биоактивной композиции на основе хелатных комплексов цинка, магния, марганца, меди и хрома с гиалуроновой кислотой. Патент РФ №2780485, 2022. [Ivanov P.L., Khabarov V.N. Solid-phase method for producing a bioactive composition based on chelate complexes of zinc, magnesium, manganese, copper, and chromium with hyaluronic acid. Russian Federation Patent No. 2780485, 2022].
12. Иванов П.Л., Хабаров В.Н. Протез синовиальной жидкости и способ его получения. Патент РФ №2782921, 2022. [Ivanov P.L., Khabarov V.N. Synovial fluid prosthesis and method for producing it. Russian Federation Patent No. 2782921, 2022].
13. Kurakazu I, Akasaki Y, Tsushima H, et al. TGF β 1 signaling protects chondrocytes against oxidative stress via FOXO1-autophagy axis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(11):1600-1613. DOI: 10.1016/j.joca.2021.07.015.
14. Lei Z, Tang R, Wu Y, et al. TGF-beta1 induces PD-1 expression in macrophages through SMAD3/STAT3 cooperative signaling in chronic inflammation. *JCI Insight.* 2024;9(7):1655-44. DOI: 10.1172/jci.insight.165544.
15. Schroeder R, De Jesus MA, Saweikis S, et al. Novel Interleukin-11 Inhibitors Attenuate Collagen Production in Patient-Derived Synovial Fibroblasts. *Cureus.* 2025;17(8):898-50. DOI: 10.7759/cureus.89850.
16. Ishizuka S, Tsuchiya S, Ohashi Y, et al. Hyaluronan synthase 2 (HAS2) overexpression diminishes the procatabolic activity of chondrocytes by a mechanism independent of extracellular hyaluronan. *J Biol Chem.* 2019; 294(37):13562-79. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008567.
17. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Колосов В.А., Иванов П.Л. Гиалуронан в артрологии. М. Эдвантедж сольюшин. 2014. ISBN 978-5-906722-14-0 [Khabarov V.N., Boykov P.Ya., Kolosov V.A., Ivanov P.L. Hyaluronan in arthrology. M. Advantage Solyushin. 2014. ISBN 978-5-906722-14-0].
18. Lopez S, Moura H, Chow E, Kuo J, Paszek M, Bonassar L. Recombinant Small Leucine-Rich Proteoglycans Modulate Fiber Structure and Mechanical Properties of Collagen Gels. *ACS Biomater Sci Eng.* 2025; 11(7):4101-15. DOI: 10.1021/acsbomaterials.5c00732.
19. Baghy K, Szakadati H, Kovalszky I. Decorin the antifibrotic proteoglycan and its progression in therapy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2025; 328(6):1853-65. DOI: 10.1152/ajpcell.01075.2024.

Информация об авторах:

Хабаров Владимир Николаевич – к.х.н., генеральный директор АНО «Научно-исследовательский центр гиалуроновой кислоты». Научно-исследовательский центр гиалуроновой кислоты, Комсомольский пр., 16/38, Москва, 119146, Россия
E-mail: info@nicgk.com

Беляевский Валентин Александрович – врач по спортивной медицине, травматолог-ортопед. Частная клиника «Биони Медикал», Новочеремушкинская 50 к2, Москва, 117418, Россия
E-mail: v.belyayevskiy@inbox.ru

Автор, ответственный за переписку: Беляевский Валентин Александрович – врач по спортивной медицине. Частная клиника «Биони Медикал», Новочеремушкинская 50 к2, Москва, 117418, Россия, E-mail: v.belyayevskiy@inbox.ru

Information about authors:

Khabarov Vladimir Nikolaevich – Candidate of Chemical Sciences, General Director of the Scientific Research Center of Hyaluronic Acid. Hyaluronic Acid Research Center, 38/16 Komsomolsky Ave., Moscow, 119146, Russia, E-mail: info@nicgk.com

Belyaevsky Valentin Alexandrovich – sports medicine doctor, orthopedic traumatologist. Private clinic "Bioni Medical". Novochemushkinskaya 50 k 2, Moscow, 117418, Russia, E-mail: v.belyayevskiy@inbox.ru

Corresponding author:

Belyaevsky Valentin Alexandrovich - sports medicine doctor, orthopedic traumatologist. Private clinic "Bioni Medical". Novochemushkinskaya 50 k 2, Moscow, 117418, Russia, E-mail: v.belyayevskiy@inbox.ru