

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Р.Е. Калинин

«10»

И.И.И.

2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Изучение метаболизма костно-хрящевой ткани при метаболическом фенотипе остеоартроза и возможности его коррекции» выполнена на кафедре биологической химии.

В период подготовки диссертации соискатель Шодиев Дмитрий Рахимович являлся очным аспирантом кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2019 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Диплом об окончании аспирантуры № 106224 0924457 выдан федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 18 июня 2024 года.

Работает в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Воскресенская больница» в должности врача травматолога-ортопеда.

Научный руководитель: Звягина Валентина Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, доцент кафедры.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Остеоартроз является наиболее часто диагностируемым заболеванием опорно-двигательного аппарата, заболеваемость и распространенность которого, на данный момент, достигли масштабов эпидемии, и в ближайшие десятилетия будут только расти. Несмотря на определенные достижения в диагностике и лечении остеоартроза, сопровождающегося дегенерацией суставного хряща, гиперплазией синовиальной оболочки, субхондральным склерозом и образованием остеофитов, заболевание, в конечном итоге, приводит к инвалидности, что требует поиска новых путей профилактики и лечения остеоартроза.

В настоящее время выделяются клинические фенотипы остеоартроза, где каждому фенотипу соответствуют свойственные фундаментальные изменения со стороны различных органов и систем. Знания о механизмах этих процессов остаются ограниченными, несмотря на описанные изменения в метаболизме костно-хрящевой ткани при остеоартрозе. Возникает необходимость в определении новых подходов к изучению механизмов прогрессирования и адаптации при остеоартрозе.

В научной литературе имеются данные, которые подтверждают потенциальную взаимосвязь между промежуточными продуктами цикла трикарбоновых кислот и прогрессированием остеоартроза, однако результаты таких исследований требуют более глубокого изучения. В настоящее время сукцинат и его специфический рецептор активно исследуются в качестве возможного посредника не только при гипоксических состояниях, но и при различных видах нарушений, что делает актуальным изучение механизмов регуляции сукцината при метаболическом фенотипе остеоартроза.

В тоже время, многочисленные исследования демонстрируют высокий риск развития остеоартроза в условиях окислительного стресса. Однако точные молекулярные механизмы, лежащие в основе активации процессов свободнорадикального окисления, оказывающие повреждающее действие на клеточные структуры и принимающие участие в деградации хрящевого матрикса и развитии остеоартроза, изучены недостаточно. Следовательно, предотвращение разрушения хряща и подавление окислительного стресса может способствовать замедлению прогрессирования заболевания.

В качестве модулятора окислительно-восстановительных процессов мелатонин пользуется интересом у исследователей разных областей медицины и биологии, а перспективы его клинического применения становятся более обоснованными ввиду нарушений его суточной секреции. Современные экспериментальные доказательства метаболической активности позволяют рассматривать мелатонин в качестве потенциального лекарственного средства при различных видах костно-суставной патологии.

Вместе с тем, известно, что в модуляции окислительного стресса мелатонин играет ведущую роль, обладая как прямой антиоксидантной активностью, так и стимулируя другие антиоксидантные системы организма, в том числе, активируя ферментативное звено антиоксидантной защиты.

**Личное участие соискателя в получении результатов,
изложенных в диссертации**

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования;

подготовлен литературный обзор; выполнена клиническая и экспериментальная часть экспериментов *in vitro*; проведены биохимические исследования; обработаны и интерпретированы полученные результаты; написан текст диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации; подготовлены печатные работы. Личный вклад автора в исследование превышает 90%.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием статистических методов и компьютерных программ StatSoft Statistica 12.0 и GraphPad Prism 12.

Нормальность распределения выборки оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова. При распределении величин, отличного от нормального, для определения статистической значимости в независимых группах использовали критерий множественного сравнения Краскела–Уоллиса и попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни, а в зависимых группах критерий Уилкоксона и тест Фридмана. При нормально распределенных величинах для оценки статистической значимости различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента, при сравнении более чем двух групп применяли дисперсионный анализ (ANOVA), попарные сравнения выполняли с помощью критерия Тьюки. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, для всех значений выборка оказалось непараметрической. Сравнение множества групп проводилось с помощью непараметрического H-критерия Краскела–Уоллиса. Затем проводили апостериорное множественное сравнение по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ проводили с определением коэффициента Спирмена (r). Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В работе использованы современные, адекватные методы исследования,

такие как: иммуноферментный анализ, спектрофлуориметрический и спектрофотометрический методы.

Таким образом научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве исследований со статистической обработкой результатов исследования.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностран
,ных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

В ходе выполнения работы впервые выявлено, что у пациентов метаболического фенотипа ОА с выраженными показателями клинических проявлений ОА наблюдались более активные процессы костного ремоделирования, которые характеризуются повышением уровня костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ), повышением активности кислой фосфатазы (КФ) и снижением уровня кальция (Ca^{2+}) сыворотки крови, что сопровождается усилением окислительного стресса и увеличением количества карбонилированных производных аминокислотных остатков в белках сыворотки крови и костно-хрящевой ткани.

Исходные показатели ОМБ пациентов с метаболическим фенотипом ОА характеризовались повышением первичных маркеров фрагментации и, следовательно, инициальных степеней развития окислительного стресса, что послужило одной из причин ингибирования активности ферментативного звена антиоксидантной защиты и несколько сниженной активности СОД сыворотки крови.

Выявлено, что у пациентов с метаболическим фенотипом ОА наблюдается высокий уровень SUCNR1 в тканях сустава, с преимущественным увеличением количества SUCNR1 в субхондральной зоне кости. Впервые обнаружены более

высокие уровни сукцината в субхондральных отделах кости, нагружаемых и ненагружаемых зонах хряща суставов у пациентов с метаболическим фенотипом ОА.

Добавление в схему лечения метаболического фенотипа ОА препарата мелатонина было связано с уменьшением процессов костного ремоделирования, характеризовавшиеся снижением уровня КЩФ, уровня активности КФ и повышением уровня Ca^{2+} в сыворотке крови, в сравнении с исходными показателями. Пациентами отмечалось улучшение качества сна по шкалам субъективной оценки качества и количества сна и положительная динамика клинического течения ОА.

На первичных культурах хондроцитов впервые представлено, что добавление мелатонина в питательную среду хондроцитов с последующей инкубацией в течение 24 ч. не приводило к статистически значимым изменениям уровня SUCNR1, что не имело дозозависимого эффекта на используемых дозировках в 100 мкМ и 500 мкМ. Схожее ограничение в прямой регуляции мелатонином сукцинатной системы отмечалось и на уровне сукцината как лиганда SUCNR1 на используемых дозировках в 100 мкМ и 500 мкМ. Показано, что окислительный стресс, моделируемый путем добавления в клеточную среду хондроцитов метаболического фенотипа ОА человека H_2O_2 в конечной концентрации 200 мкМ, приводил к увеличению уровня SUCNR1 и сукцината.

Выявлено, что предварительная инкубация клеток хондроцитов метаболического фенотипа ОА человека с мелатонином в дозировках в 100 и 500 мкМ ограничивала перекисно-индуцированное накопление сукцината и снижала уровень SUCNR1 в клетках.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Диссертационное исследование носит практический и фундаментальный характер. Представленные клинические экспериментальные данные характеризуют метаболический фенотип ОА как заболевание, сопровождающееся активными процессами ремоделирования костно-хрящевой

ткани, сопряженными с окислительным стрессом и коррелирующими со специфическим клиническим профилем.

Влияние мелатонина как компонента консервативного лечения метаболического фенотипа ОА на процессы костного ремоделирования и показатели метаболического синдрома демонстрируют его остеогенную и метаболическую активность.

Полученные в ходе диссертационного исследования экспериментальные данные указывают на то, что сукцинат-рецепторная система при метаболическом фенотипе ОА демонстрирует перспективность в изучении возможностей применения мелатонина и других антиоксидантов как компонента в лечении метаболического фенотипа ОА.

Ценность научных работ соискателя

Полученные в ходе диссертационного исследования экспериментальные данные демонстрируют перспективность в изучении возможностей применения мелатонина как компонента консервативной терапии метаболического фенотипа ОА ввиду остеогенной и метаболической активности препарата.

Сходство в повышении уровня сукцинат-рецепторной системы в гомогенатах костно-хрящевой ткани метаболического фенотипа ОА и в хондроцитах метаболического фенотипа ОА в условиях окислительного стресса даёт основания полагать, что нарушение сукцинат-рецепторной системы при метаболическом фенотипе ОА опосредовано действием окислительного стресса и имеет важное значение в понимании процессов повреждения тканей.

Установлены взаимосвязи между компонентами клинического течения ОА и биохимическими показателями сыворотки крови и костно-хрящевой ткани, что может быть использовано в клинической практике с целью прогнозирования или оценки степени риска неблагоприятного клинического течения метаболического фенотипа ОА.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация «Изучение метаболизма костно-хрящевой ткани при метаболическом фенотипе остеоартроза и возможности его коррекции» соответствует паспорту специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки).

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 5 научных трудов, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 2 статьи в журнале Перечня ВАК при Минобрнауки России:

1. Влияние мелатонина на фактор дислипидемии при метаболическом фенотипе остеоартроза / Д.Р. Шодиев [и др.]. – Текст: непосредственный // Гений ортопедии. – 2022. – Т.28, №2. – С.43-49. (Соавт. Звягина В.И., Рябова М.Н., Дмитриева М.Н.)

2. Клинико-биохимические изменения и их коррекция у больных с метаболическим фенотипом остеоартроза и инсомнией / Д.Р. Шодиев [и др.]. – Текст: непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т.20, №2. – С.104-114. (Соавт. Звягина В.И., Рябова М.Н., Дмитриева М.Н.)

3. Окислительная модификация белка и резервно-адаптационный потенциал у больных с метаболическим фенотипом остеоартрита / Д.Р. Шодиев [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т.26, №6. – С. 38-44. (соавт. Звягина В.И., Рябова М.Н., Дмитриева М.Н.)

4. Шодиев, Д.Р. Изучение метаболизма костно-хрящевой ткани у больных метаболическим фенотипом остеоартроза / Д.Р. Шодиев, М.Н. Рябова – Текст: непосредственный // Актуальные проблемы биомедицины – 2023: сборник материалов XXIX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 204.

5. Сукцинат-рецепторная система костно-хрящевой ткани у пациентов с метаболическим фенотипом остеоартрита / Д.Р. Шодиев [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической

химии. – 2024. – Т.27, №4. – С. 42-49. (Соавт. Звягина В.И., Рябова М.Н., Марсянова Ю.А.)

Диссертация «Изучение метаболизма костно-хрящевой ткани при метаболическом фенотипе остеоартроза и возможности его коррекции» Шодиева Дмитрия Рахимовича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Заключение принято на заседании кафедр: фармакологии; фармацевтической химии и фармакогнозии; биологической химии; центральной научной исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 13 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты голосования: «за» - 13 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 2 от 21 июня 2024 года).

Председатель межкафедрального заседания:
заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Якушева Елена Николаевна

Подпись д.м.н., профессора Якушевой Е.Н. заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Сучков Игорь Александрович

