

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
"Кубанский государственный
медицинский университет"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



Редько Андрей Николаевич

"12" февраля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Шодиева Дмитрия Рахимовича на тему: «Изучение метаболизма костно-хрящевой ткани при метаболическом фенотипе остеоартроза и возможности его коррекции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность исследования

Остеоартроз представляет собой полиэтиологическое дегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим повреждением суставов на разных уровнях структурной организации. Широкое разнообразие симптомов и клинических проявлений, неоднородный ответ на лечение – все вместе представляют собой проблему для определения индивидуальных и эффективных подходов к терапии данной патологии.

В настоящее время выделяют несколько клинических фенотипов заболевания, которые могут идентифицировать и охарактеризовать подгруппу в определенной популяции, однако недостаточное понимание молекулярных событий, вовлеченных в патогенез каждого фенотипа, может

быть одним из факторов, объясняющих неудовлетворительные результаты лечения. Следовательно, важно выяснить лежащие в основе фенотипов ключевые молекулы и сигнальные пути, связанные с прогрессированием заболевания.

Наряду с уже известными механизмами возникновения остеоартроза, эффекты активации сукцинатной системы и ее взаимодействие с другими сигнальными белками, остаются не исследованными. Однако имеющиеся данные позволяют рассматривать сукцинатный рецептор как целостную систему идентификации нарушений энергетического баланса, поскольку митохондриальная функция костно-хрящевой ткани при остеоартрозе серьезно нарушена, что сопровождается повышенной катаболической активностью клеток.

Протекающие процессы на различных структурных уровнях организации находятся под управляющим контролем нейроэндокринной системы, где одно из центральных мест занимает гормон шишковидной железы мелатонин. В настоящее время накапливается все больше данных о противовоспалительных и антиоксидантных эффектах мелатонина при различных патологических состояниях, в том числе и при костно-суставной патологии.

В связи с этим, направленное изучение особенностей метаболического фенотипа остеоартроза, определение новых патогенетических звеньев в условиях метаболического синдрома и участие в этих процессах мелатонина определяет актуальность диссертационного исследования Шодиева Д.Р. и имеет существенное фундаментальное и практическое значение.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

По результатам работы показано, что метаболический фенотип остеоартроза характеризуется активными процессами костного ремоделирования, а показатели клинического прогрессирования заболевания

коррелируют с уровнем маркеров костного обмена и показателями липидного спектра в сыворотке крови, свидетельствующими о более тяжелом клиническом течении остеоартроза. Автором обнаружено снижение уровня ночной секреции гормона шишковидной железы мелатонина и неудовлетворенность качеством и количеством сна у пациентов исследуемой выборки. Автором оценено влияние препарата мелатонина на клинико-биохимические показатели пациентов с метаболическим фенотипом остеоартроза, что способствовало уменьшению процессов костной резорбции, нормализации показателей липидного спектра сыворотки крови, улучшению качества сна и клинического течения остеоартроза.

В диссертационной работе Шодиева Д.Р. впервые показано наличие сукцинатного рецептора в костно-хрящевой ткани и в клетках хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза, выявленное современными методами иммуноферментного и иммуноцитохимического анализа. На клеточной культуре хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза убедительно продемонстрировано, что повышение компонентов сукцинатной системы опосредованно свободными радикалами и индуцировано воздействием пероксида водорода в концентрации 200 мкМ.

Впервые показано, что у пациентов с метаболическим фенотипом остеоартроза наблюдался высокий уровень сукцинатного рецептора в тканях сустава, который имел тканеспецифичный характер с преимущественным увеличением количества рецептора в субхондральных отделах кости. Обнаружены и более высокое содержание сукцината как лиганда рецептора в субхондральных отделах кости и разных по нагрузке зонах хряща суставов у пациентов с исследуемым фенотипом.

Продемонстрировано, что предварительное добавление в клеточную среду хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза человека мелатонина ограничивала перекисно-индуцированное накопление сукцината и снижала уровень сукцинатного рецептора в клетках.

Полученные автором новые данные об особенностях метаболического фенотипа остеоартроза и роли мелатонина в ограничении метаболических последствий при данном заболевании обуславливают новизну полученных результатов и выводов диссертационной работы.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, научных положений, выводов, рекомендаций

Основные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, базируются на результатах грамотно спланированного дизайна исследования. Методически обоснованный подход к изучению проблемы, четкое формулирование цели и задач исследования, обширный материал экспериментальной работы сыграли достаточную роль в решении поставленных задач и формулировании научно обоснованных выводов. Использование современных методик, сертифицированного оборудования с применением наборов реагентов, воспроизводимость результатов, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов и их критическая оценка, подтверждают достоверность исследования, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Следует подчеркнуть, что при проведении исследования автором было использован достаточный объем современных аналитических, биохимических и иммунохимических методов анализа. Соответствующая адекватная статистическая обработка данных позволяет судить о достоверности полученных результатов. Научные положения, выводы и практические рекомендации сопоставимы с результатами исследования и соответствуют целям и задачам работы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационной работы Шодиева Д.Р. вносят существенный вклад в развитие представлений о метаболическом фенотипе остеоартроза и возможных механизмах развития заболевания. Определение

метаболизм костно-хрящевой ткани в сыворотке крови может использоваться для оценки клинического течения и эффективности лечения остеоартроза, позволяя персонализированно подойти к решению проблемы. Применение препарата мелатонин в применяемой автором схеме можно рассматривать как компонент консервативного лечения метаболического фенотипа остеоартроза у пациентов с сопутствующей инсомнией и нарушением ночной секреции гормона мелатонина с целью улучшения клинического течения заболевания и модуляции процессов костного ремоделирования.

Изучение показателей карбонильного стресса в сыворотке крови может использоваться для оценки неблагоприятного клинического течения остеоартроза. С учетом роли сукцинат-рецепторной системы в исследованиях по изучению патогенеза остеоартроза следует продолжить поиски смежных патогенетических путей прогрессирования заболевания и места сукцинатной системы как важного промежуточного и инициирующего звена.

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре биологической химии и кафедре общей хирургии, травматологии и ортопедии. Результаты работы используются при проведении практических занятий, семинаров и чтении лекций студентам и клиническим ординаторам. Кроме того, результаты клинических исследований успешно применяются в практике ортопедического отделения ГБУ «Областная клиническая больница» г. Рязани. Протоколы культивирования хондроцитов, применяемый автором используется в деятельности центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Таким образом, представленная диссертационная работа имеет высокую научно-практическую значимость.

Содержание и характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Шодиева Д.Р. построена по классическому принципу, изложена на 135 страница и состоит из разделов: введение, обзор

литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение, практические рекомендации, выводы, список сокращений, список литературы.

Диссертация иллюстрирована рисунками и таблицами, что повышает ее наглядность. Список литературы характеризуется достаточным анализом источников за последние 5 лет.

Во введении достаточно полно отражены: актуальность и степень разработанности темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, апробация работы, публикации по теме исследования, личный вклад соискателя, а также объём и структура диссертации.

В первой главе подробно и доступно изложены современные представления о патогенезе остеоартроза, регуляции митохондриального метаболизма в ответ на стресс, в том числе окислительный. Рассмотрено значение сукинат-рецепторной системы в функционировании клетки. Охарактеризованы роль и свойства мелатонина, рассмотрены механизмы его антиоксидантных эффектов.

Во второй главе подробно дано описание методов исследования и материалов полученных от 95 пациентов и клеточной линии хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза представленной НИИ «Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова». Материалом исследования служили сыворотка крови, гомогенаты костно-хрящевой ткани и лизаты клеток хондроцитов. Используемые в работе материалы и методы соответствуют цели и поставленным задачам.

Исследование было разделено на клинический и экспериментальный этап. Первый этап был направлен на изучение клинико-биохимических особенностей метаболического фенотипа остеоартроза, выяснение потенциальных корреляционных взаимодействий между метаболическими показателями и возможное влияние мелатонина на коррекцию выявленных изменений с учетом выявленного дефицита. На втором этапе автор

попытался обосновать клиническое применение мелатонина путем экспериментального подтверждения и воздействия на потенциальное патогенетическое звено – сукцинатную систему, что позволило выполнить поставленные задачи исследования.

Все данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, были подвергнуты необходимой адекватной статистической обработке с применением программного обеспечения.

В третьей главе представлены результаты исследования и их обсуждение. В ней приведены показатели липидного спектра сыворотки крови, активность исследуемых ферментов энергетического обмена и антиоксидантной защиты митохондрий, уровни маркеров окислительного повреждения белков в сыворотке крови и костно-хрящевой ткани, уровни сукцината и сукцинатного рецептора в костно-хрящевой ткани и в клетках хондроцитах в условиях экспериментальной модели окислительного стресса. Последовательно приводятся результаты клинических параметров и применения мелатонина в клинике и *in vitro* в условиях экспериментального окислительного стресса.

В целом, следует отметить, что в третьей главе достаточно подробно проведен научный анализ полученных данных, выдвинуты гипотезы механизмов, объясняющих выявленные фактические изменения.

Успешное решение в ходе выполнения работы всех поставленных перед диссертантом задач позволили реализовать цель исследования и прийти к обоснованным выводам.

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных трудов, из которых 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus. Полученные в ходе исследования результаты доложены на научно-практических мероприятиях всероссийского

и международного уровня, внедрены учебный процесс и практическую деятельность.

Автореферат полностью отражает содержание работы.

Структура и оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, которые не влияют на ее общую положительную оценку.

1. В исследовании пероксид водорода используется в качестве индуктора окислительного стресса, что имеет негативные последствия для функционирования и адаптации клеток, однако в последнее время свободные радикалы рассматриваются и как важные сигнальные молекулы при различных состояниях. Следует ли рассматривать повышение компонентов сукцинатной системы в условиях окислительного стресса как сигнал на восстановление поврежденных структур?

2. В клинической части эксперимента выявлены гипополипидемические эффекты мелатонина. Чем они могут быть обусловлены?

Заключение

Таким образом, учитывая актуальность, научную новизну, большую научно-практическую значимость, диссертации Шодиева Дмитрия Рахимовича «Изучение метаболизма костно-хрящевой ткани при метаболическом фенотипе остеоартроза и возможности его коррекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения по метаболизму костно-хрящевой ткани при метаболическом фенотипе остеоартроза, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное медико-социальное значение. Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Шодиев Дмитрий Рахимович заслуживает ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол №10 от 10 февраля 2025 г.

Заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Быков Илья Михайлович

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:
Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
И.А. Васильева
«10» февраля 2025 г.



350063, г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, тел. 8(861)2683684,
corpus@ksma.ru