

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Камилова Феликса Хусаиновича на диссертационную работу Шодиева Дмитрия Рахимовича «Изучение метаболизма костно-хрящевой ткани при метаболическом фенотипе остеоартроза и возможности его коррекции», представленную в диссертационный совет 21.2.060.02, созданный на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность исследования

Проблема коморбидных состояний заключается в сочетании у одного больного этиопатогенетически взаимосвязанных между собой двух или более хронических заболеваний с развитием взаимного отягощения. Метаболический фенотип остеоартроза является примером такого состояния, возникающего в ответ на метаболический синдром с формированием концепции системной регуляции костно-хрящевой и синовиальной ткани суставов.

Избыточная жировая ткань активирует ряд каскадов патохимических реакций в суставах, что увеличивает генерацию внутриклеточных активных форм кислорода и приводит к нарушению метаболических процессов с постепенной деградацией хрящевого матрикса, подлежащей субхондральной кости и окружающих тканей.

Наряду с уже известными общими механизмами возникновения и прогрессирования остеоартроза возникает необходимость углубленного изучения особенностей патогенеза, характерного для каждого эндотипа заболевания. В научной литературе имеются сведения, которые указывают на потенциальную связь прогрессирования остеоартроза с циклом трикарбоновых кислот, в частности, сукцинат-рецепторной системой. Однако молекулярные механизмы влияния сукцинат-рецепторной системы при

данном заболевании остаются не ясными, хотя имеющиеся данные позволяют рассматривать сукцинатный рецептор как часть сигнального пути, участвующего в развитии воспаления синовиальной оболочки и нарушений энергетического метаболизма клеток.

Окислительный стресс является универсальным патогенетическим звеном при различных патологиях, включая воспалительный процесс, и поиск модулирующих агентов, влияющих на это звено, сохраняет свою актуальность. Мелатонин, индуцируя экспрессию антиоксидантных ферментов и ряда сигнальных белков, проявляет защитные эффекты при развитии патологических состояний, протекающих на фоне окислительного стресса. В этой связи возникает особый интерес влияние мелатонина на клинико-биохимические показатели пациентов остеоартроза и сукцинат-рецепторную систему хондроцитов при метаболическом фенотипе остеоартроза.

С этих позиций, диссертационная работа Шодиева Д.Р. нацелена на изучение особенностей метаболизма костно-хрящевой ткани, сукцинат-рецепторной системы и их связи с повреждением тканей суставов как возможных путей к разработке новых терапевтических подходов профилактики и лечения метаболического фенотипа остеоартроза. Таким образом, теоретическая и практическая значимость работы является актуальной.

Анализ решенных задач, обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций

В ходе выполнения диссертационного исследования автором последовательно решается несколько задач.

При исследовании показателей маркеров метаболизма костно-хрящевой ткани и окислительного стресса в сыворотке крови и костно-хрящевой ткани автором выявлено, что у пациентов с метаболическим фенотипом остеоартроза наблюдаются активация процессов костного ремоделирования с

развитием системного окислительного стресса. Установлена сопряженность метаболических изменений с клиническим профилем течения заболевания.

В ходе изучения особенностей локализации сукцинат-рецепторной системы в костно-хрящевой ткани различных зон сустава при метаболическом фенотипе остеоартроза автором выявлен высокий уровень рецептора SUCNR1 и его лиганда - сукцината в костно-хрящевых тканях сустава с преимущественным увеличением в субхондральных отделах кости.

При оценке влияния мелатонина на клинико-биохимические показатели пациентов с метаболическим фенотипом остеоартроза диссертантом показано, что добавление в схему лечения препарата мелатонина приводит к уменьшению процессов костного ремоделирования и вызывает улучшение клинического течения заболевания.

В эксперименте *in vitro* на хондроцитах пациентов метаболического фенотипа остеоартроза по влиянию мелатонина на уровень компонентов сукцинатной системы в условиях окислительного стресса выяснено, что экспериментальный окислительный стресс, моделируемый пероксидом водорода в конечной концентрации 200 мкМ, ассоциирован с повышением содержания сукцината и его специфического рецептора. Мелатонин *in vitro* препятствует повышению уровня SUCNR1 и дозозависимо ингибирует накопление сукцината в клетках хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза.

Решение в ходе выполнения диссертационной работы поставленных задач позволило диссертанту реализовать цель исследования и сформулировать обоснованные выводы, научные положения и практические рекомендации.

Анализ научной новизны

Результаты диссертационного исследования обладают существенной научной значимостью. В ходе выполнения исследования метаболического фенотипа остеоартроза впервые показана взаимосвязь выраженности клинических проявлений остеоартроза и активности процессов костного

ремоделирования, сопровождающиеся усилением окислительного стресса и увеличением количества карбонилированных производных аминокислотных остатков в белках сыворотки крови и костно-хрящевой ткани. Исходные показатели окислительной модификации белков пациентов с метаболическим фенотипом остеоартроза характеризуются повышением уровня первичных маркеров фрагментации и сопровождаются снижением активности ферментативного звена антиоксидантной защиты сыворотки крови.

Впервые выявлено, что у пациентов с метаболическим фенотипом остеоартроза наблюдается высокий уровень SUCNR1 в тканях сустава с преимущественным увеличением его количества в субхондральной зоне кости. При этом у пациентов впервые обнаружены более высокое содержание сукцината в субхондральных отделах кости, нагружаемых и не нагружаемых зонах хряща суставов.

Автором показано, что использование в лечении метаболического фенотипа остеоартроза препарата мелатонина у пациентов со сниженной ночной порцией гормона и нарушениями качества сна приводит к уменьшению уровней маркеров костного ремоделирования и улучшению качества и количества сна, а также положительной динамике клинического течения остеоартроза.

На экспериментах с первичными культурами хондроцитов пациентов впервые представлено, что добавление мелатонина в питательную среду хондроцитов с последующей инкубацией в течение 24 ч. не приводит к статистически значимым изменениям уровня сукцинатного рецептора и его лиганда сукцината при используемых дозировках 100 мкМ и 500 мкМ. Показано, что окислительный стресс, моделируемый путем добавления в клеточную среду хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза человека пероксидом водорода в конечной концентрации 200 мкМ, приводит к увеличению уровня SUCNR1 и его лиганда сукцината, а предварительная инкубация клеток с мелатонином в дозировках в 100 и 500 мкМ ограничивает

индуцированное пероксидом водорода накопление сукцината и снижает уровни SUCNR1 в клетках.

Достоверность и надежность результатов диссертационной работы Шодиева Д.Р. обеспечены выполнением достаточного объема исследований и применением адекватных, современных, описанных в научной литературе биохимических и клинических методов, лицензированных программ статистической обработки.

Анализ теоретической и практической значимости работы

Полученные в диссертационном исследовании результаты обладают существенной научной значимостью и имеют важное практическое значение для выявления пациентов с неблагоприятным клиническим течением метаболического фенотипа остеоартроза. Для его анализа автор предлагает использовать оценку сомнологических нарушений, окислительного профиля тканей и уровня компонентов сукцинат-рецепторной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы подтверждены тем, что ее результаты успешно внедрены и используются в учебном процессе при обучении студентов и клинических ординаторов на кафедрах биологической химии, общей хирургии, травматологии и ортопедии, а также в деятельности центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и лечебном процессе отделения ортопедии ГБУ РО ОКБ г. Рязань. Положения, сформулированные в диссертации, рекомендуется использовать в рамках образовательных программ кафедр биохимии, клинической лабораторной диагностики, травматологии и ортопедии учебных заведений высшего профессионального образования медицинского профиля.

Объем и структура работы

Диссертационная работа включает в себя все регламентированные ГОСТ 7.0.11-2011 основные структурные элементы и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

сокращений, списка литературы и иллюстрирована 23 рисунками и 13 таблицами.

Во введении на достаточном уровне отражена актуальность темы, сфокусировано внимание на неразрешенных вопросах изучаемой проблематики, определены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Изложенные основные положения, выносимые на защиту, четко отражают суть достижения цели и полученных результатов.

Анализ глав диссертации. В первой главе подробно представлен обзор литературы, отражающий современные представления о фенотипировании остеоартроза. Автором приведены данные о регуляции метаболизма костно-хрящевой ткани в ответ на повреждающие факторы воспалительного микроокружения, рассмотрены некоторые маркеры метаболизма тканей сустава и возможности контроля их динамики при остеоартрозе. Освещаются современные подходы к лечению пациентов с остеоартрозом и достаточно полно охарактеризованы роль и свойства мелатонина, рассмотрены механизмы его антиоксидантных эффектов. Уделено также внимание значению сукцинат-рецепторной системы в функционировании клетки в физиологических условиях и при патологических состояниях.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, приведены рисунок и таблица, содержащие информацию о группах и количестве испытуемых, дана характеристика пациентов. Работа выполнена на биологическом материале 95 пациентов и клеточной линии хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза. Описаны использованные автором современные методы биохимии и клеточной биологии, культивирования клеточных культур, иммуноцитохимического и иммуноферментного анализов, моделирования окислительного стресса в культурах клеток. Объем и современность используемых методов, реагентов и приборное оснащение, позволили обеспечить достаточно высокий научно-методический уровень диссертации с применением адекватной статистической обработки данных

(пакет программ Statistica).

В третьей главе представлены результаты собственных исследования и их обсуждение. Диссертантом установлено, что выявленные особенности метаболического статуса при изучаемом фенотипе остеоартроза влекут за собой изменение процессов окислительной модификации белков, что находит отражение в прогрессирующем нарастании уровня маркеров окислительной деструкции и снижении ферментативного звена антиоксидантной защиты. В ходе проведенной автором работы у пациентов с метаболическим фенотипом остеоартроза выявлены изменения маркеров костно-хрящевого метаболизма в сыворотке крови с повышением уровня костного изофермента щелочной фосфатазы, кислой фосфатазы и снижением содержания кальция. У пациентов исследуемого фенотипа остеоартроза обнаружено также снижение уровня ночной порции гормона шишковидной железы, что позволило обоснованно применить препарат мелатонина в схеме консервативного лечения пациентов с остеоартрозом. Это, в свою очередь, способствовало уменьшению процессов костной резорбции, нормализации показателей липидного спектра сыворотки крови, улучшению качества сна и клинического течения заболевания. Автором обнаружены более высокие уровни сукцината и его специфического рецептора в субхондральных отделах кости и разных по нагрузке зонах хряща суставов у пациентов с метаболическим фенотипом остеоартроза, что диссертантом рассматривается не только как катаболический, но адаптационный сигнал с целью ограничения развития в суставах окислительного стресса. Эксперименты *in vitro* позволили подтвердить вышеизложенное предположение, поскольку окислительный стресс, моделируемый путем добавления в клеточную среду хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза человека пероксида водорода, приводит к увеличению уровня SUCNR1 и повышению количества сукцината. Предварительная инкубация клеток хондроцитов метаболического фенотипа остеоартроза человека с мелатонином ограничивала перекисно-индуцированное накопление сукцината и снижала

уровень SUCNR1 в клетках, что демонстрирует антиоксидантную роль мелатонина в исследуемых процессах.

В целом, следует отметить, что в главе «Результаты исследований и их обсуждение» достаточно подробно проведен научный анализ полученных данных, выдвинуты гипотезы механизмов, объясняющих выявленные фактические изменения.

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

К достоинствам диссертационной работы Шодиева Д.Р. можно отнести обсуждение автором собственных результатов в разрезе данных зарубежных и отечественных исследований, что позволяет корректно и логично интерпретировать обнаруженные изменения и обозначить научно-практическую значимость работы для разработки новых подходов в терапии остеоартроза.

Автореферат диссертации в краткой форме отражает основные разделы работы. Оформление автореферата осуществлено согласно требованиям. По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ из них 3 - в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 2 - в журналах индексируемых в международных базах данных Scopus, полно отражающих основное содержание диссертации. Фрагменты диссертационного исследования были представлены на международных, Всероссийских с международным участием, региональных и внутривузовских научных и научно-практических конференциях.

Достоинства и недостатки содержания и оформления работы

Диссертация оформлена согласно современным требованиям и представляет законченный труд, выполненный на высоком уровне с использованием современных методов, содержит новые научные сведения для биохимии и медицины. Поставленные в работе цели и задачи решены. Работа заслуживает, в целом, положительной оценки, содержит достаточный

объем исследований. Принципиальных замечаний нет, однако возникли некоторые вопросы и пожелания, которые не влияют на общую положительную оценку работы.

В ходе дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Хрящевой олиgomатриксный пептид является важным компонентом регуляции обмена внеклеточного матрикса хряща. Чем объясняется, по вашему мнению, тот факт, что определение его содержания в сыворотке крови у пациентов остеоартрозом метаболического фенотипа и здоровых лиц не выявило существенных различий?

2. В экспериментах *in vitro* с клеточными культурами хондроцитов вами убедительно показан ингибирующий эффект мелатонина, когда предварительная инкубация клеток в присутствии гормона с последующим моделированием окислительного стресса приводит к снижению уровня рецептора сукцината и содержания сукцината в хондроцитах. Каковы возможные механизмы данного эффекта мелатонина?

Заключение

Диссертационная работа Шодиева Дмитрия Рахимовича «Изучение метаболизма костно-хрящевой ткани при метаболическом фенотипе остеоартроза и возможности его коррекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4 Биохимия, является самостоятельно выполненным, законченным научно-квалификационным трудом.

Совокупность выполненных автором исследований можно квалифицировать как весомый вклад, имеющий большое значение в решении актуальной научной задачи биохимии в выявлении молекулярных механизмов патогенеза метаболического фенотипа остеоартроза. Диссертация полностью соответствует 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 присуждения
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4.
Биохимия.

Профессор кафедры биологической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Заслуженный деятель науки РФ и РБ,
доктор медицинских наук (03.00.04. Биохимия), профессор

«04» 02 2025 г.

Камилов Феликс Хусаинович

450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул.Ленина, 3 Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Телефон: 8 (347) 272-41-72

Факс: 8 (347) 272-37-511

Сайт: <https://www.bashgmu.ru>

E-mail: rectorat@bashgmu.ru



Подпись д.м.н., профессора Ф.Х. Камилова заверяю: