Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 2. С. 249-255.
Genij Ortopedii. 2022. Vol. 28, no. 2. P. 249-255.

Научная статья

УДК616.72-007.248-08-039.73:577.125.8

https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-249-255

Влияние мелатонина на фактор дислипидемии при метаболическом фенотипе остеоартроза

Д.Р. Шодиев✉, В.И. Звягина, М.Н. Рябова, М.Н. Дмитриева

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Дмитрий Рахимович Шодиев, shodiev.dima@yandex.ru

Аннотация

Введение. На протяжении длительного времени остеоартроз (ОА) рассматривался исключительно с механической точки зрения этиологии и патогенеза как процесс естественного износа и старения. Однако достижения фундаментальной медицины изменили взгляд на эту болезнь. Определена роль системного воспаления в прогрессировании ОА, а на основе факторов риска дифференцированы клинические фенотипы: посттравматический, связанный со старением, генетический и ОА, ассоциированный с метаболическим синдромом. Процесс развития и прогрессирования ОА при метаболических нарушениях формирует концепцию системной регуляции костно-хрящевой и синовиальной ткани суставов, а ряд исследований показывает, что нарушение регуляции циркадных ритмов может быть вовлечено в развитие дислипидемии и системного воспаления, связанного с ожирением. **Цель**. Изучить влияние препарата мелатонина на динамику липидного обмена и выраженность клинических симптомов у пациентов с ОА и инсомнией, основываясь на роли дислипидемии в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний. **Материалы и методы**. В исследовании приняло участие 36 человек, из них 12 здоровых испытуемых были набраны из числа добровольцев, 24 пациента из опытных групп со 2–3 стадией гонартроза по Kellgren-Lawrence и инсомнией проходили стационарное лечение. Стандартное консервативное лечение включало в себя медикаментозную и физиотерапию. У всех пациентов проводился сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр (оценивали отек в области сустава, определяли ось нижней конечности, измеряли объем движений в суставах, окружность талии, рост, вес, рассчитывали ИМТ), определяли следующие биохимические показатели сыворотки крови: концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Также пациенты отвечали на вопросы набора клинических шкал по оценке боли (ВАШ) и функционального состояния суставов (шкала Лекена). **Результаты**. У пациентов с метаболическим фенотипом ОА отмечались статистически значимые ($p < 0,05$) повышения уровня ОХ (6,23 [4,28–6,44] ммоль/л, $p < 0,0002$), фракций ЛПНП (4,52 [3,08–4,92] ммоль/л, $p < 0,00004$), коэффициента атерогенности (КА) (4,33 [3,15–4,8] ммоль/л, $p < 0,00003$) и снижение фракции ЛПВП (1,08 [0,93–1,4] ммоль/л, $p < 0,01$) до начала лечения в сравнении с здоровыми пациентами. Уровень ТГ оставался в пределах нормальных значений (0,73 (0,62–0,78) ммоль/л). В опытной группе, в которой в дополнение к базовому лечению пациенты получали препарат мелатонина в дозе 3 мг в сутки, по прошествии 1 месяца замечено статистически значимое ($p < 0,006$) снижение ОХ (4,62 [3,71–5,29] ммоль/л), снижение атерогенных фракций ЛП (ЛПНП) (2,65 [1,90–3,05] ммоль/л, $p < 0,002$), повышение фракции ЛПВП (1,49 [1,17–1,72] ммоль/л, $p < 0,004$) и снижение КА (2,07 [1,81–2,34] ммоль/л, $p < 0,002$). В группе стандартного лечения существенной динамики липидного обмена не отмечалось. Показатели шкалы субъективной оценки функционального состояния коленных суставов Лекена в группе препарата статистически значимо ($p < 0,03$) снизились после лечения с 12 [12–13] до 10 [8,75–10,25] баллов, а среди пациентов группы стандартного лечения оставались без существенной динамики – 10,5 [10–11,75] и 10 [10–19,25] баллов. Положительная динамика результатов ВАШ наблюдалась в обеих опытных группах, однако в группе с использованием препарата имела большее развитие ($p < 0,005$) с 4,5 [3,75–5] до 2,5 [2–3,25] мм против 4,5 [4–5] и 3,5 [3–4] мм в группе без препарата ($p < 0,01$). **Заключение**. Включение в базовую терапию препарата мелатонина оказывает положительный эффект на субъективную оценку боли, состояние коленных суставов по результатам аналоговых шкал и объективному осмотру, а умеренный антиатерогенный эффект позволяет рассматривать подобную схему терапии в лечении метаболического фенотипа остеоартроза.

Ключевые слова: ожирение, остеоартроз, дислипидемия, мелатонин

Для цитирования: Влияние мелатонина на фактор дислипидемии при метаболическом фенотипе остеоартроза / Д.Р. Шодиев, В.И. Звягина, М.Н. Рябова, М.Н. Дмитриева // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 2. С. 249-255. https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-249-255

Original article

Effect of melatonin on dyslipidemia factor in metabolic osteoarthritis

D.R. Shodiev✉, V.I. Zvyagina, M.N. Ryabova, M.N. Dmitrieva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Dmitry R. Shodiev, shodiev.dima@yandex.ru

Abstract

Introduction Osteoarthritis (OA) has long been considered from the mechanical point of view of etiology and pathogenesis, as a "wear and tear" disease. However, advances in fundamental medicine have changed the way we look at this disease. The role of systemic inflammation was determined in OA progression and risk factor related clinical phenotypes were differentiated as post-traumatic OA, age associated OA, genetic OA and metabolic syndrome associated OA. The development and progression of OA in metabolic disorders envision a concept of systemic regulation of osteocartilaginous and synovial tissues, and several studies showed that dysregulation of circadian rhythms may be involved in the development of dyslipidemia and systemic inflammation associated with obesity. **The objective** was to explore the effect of melatonin on the dynamics of lipid metabolism and the severity of clinical symptoms in patients with OA and insomnia based on the role of dyslipidemia in the pathogenesis of degenerative diseases. **Materials and Methods** The study included 36 individuals including 12 healthy volunteers and 24 inpatients of experimental groups with insomnia and Kellgren-Lawrence grades 2 and 3 gonarthrosis. Standard conservative treatment consisted of drug and physical therapy. Medical history, complaints were collected from the patients and physical examination performed to evaluate edema of the joint, alignment of the lower limb, range of motion in the joints and measure waist circumference, body height, body weight; body mass index. The biochemistry blood parameters measured included total cholesterol concentration (TCC), high-density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL) and triglycerides (TG). VAS and Lequesne scale were used to assess pain and function of the joints. **Results** Patients with the metabolic OA showed statistically significant ($p < 0.05$) increase in TCC (6.23 (4.28 to 6.44) mmol/L, $p < 0.0002$), LDL fractions (4.52 (3.08 to 4.92) mmol/L, $p < 0.00004$), atherogenic coefficient (CA) (4.33 (3.15–4.8) mmol/L, $p < 0.00003$) and a decrease in the HDL fraction (1.08 (0.93 to 1.4) mmol/L, $p < 0.01$) before treatment in comparison with healthy individuals. The TG level remained within the normal range (0.73 [0.62 to 0.78] mmol/L). At a month, a statistically significant ($p < 0.006$) decrease in TC (4.62 [3.71 to 5.29] mmol/L), a decrease in atherogenic fractions of LP (LDL) (2.65 [1.90 to 3.05] mmol / L) ($p < 0.002$), an increase in the HDL fraction (1.49 [1.17 to 1.72] mmol/L) ($p < 0.004$) and a decrease in CA (2.07 [1.81 to 2.34] mmol/L) ($p < 0.002$) were observed in the experimental group of patients who received melatonin at the dose of 3 mg per day as an adjunctive therapy to the basic treatment. There was no significant dynamics of lipid metabolism in patients receiving standard treatment. The Lequesne's functional index significantly ($p < 0.03$) decreased in melatonin patients after treatment from 12 [12 to 13] to 10 (8.75 to 10.25) points and showed no significant dynamics measuring 10.5 [10 to 11.75] and 10 [10 to 19.25] points

© Шодиев Д.Р., Звягина В.И., Рябова М.Н., Дмитриева М.Н., 2022

in patients receiving standard treatment. Although positive dynamics in VAS scores was observed in both experimental groups a greater improvement ($p < 0.005$) was seen in the drug group with VAS score improved from 4.5 [3.75 to 5] to 2.5 [2 to 3.25] mm versus 4.5 [4 to 5] and 3.5 [3 to 4] mm in the no-drug group ($p < 0.01$). **Conclusion** Melatonin incorporated into the basic therapy was shown to exert a positive effect on pain assessment, condition of the knee joint evaluated with knee rating scales and subjective instruments, objective examination. The moderate antiatherogenic effect facilitates the therapeutic regimen to be considered in management of metabolic osteoarthritis.
Keywords: obesity, osteoarthritis, dyslipidemia, melatonin

For citation: Shodiev D.R., Zvyagina V.I., Ryabova M.N., Dmitrieva M.N. Effect of melatonin on dyslipidemia factor in metabolic osteoarthritis. *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 2, pp. 249-255. https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-249-255

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении длительного времени остеоартроз (ОА) рассматривался исключительно с механической точки зрения этиологии и патогенеза как процесс естественного износа и старения. Однако достижения фундаментальной медицины скорректировали взгляд на эту болезнь. Теперь четко определена роль системного воспаления в прогрессировании ОА, а на основе факторов риска дифференцированы клинические фенотипы: посттравматический, связанный со старением, генетический и ОА, ассоциированный с метаболическим синдромом. Факт развития и прогрессирования ОА при метаболических нарушениях формирует концепцию системной регуляции костно-хрящевой и синовиальной ткани суставов. Ожирение, особенно центральное, вероятно, основная причина метаболического синдрома, который включает в себя сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию, синдром обструктивного апноэ сна, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), инсулинорезистентность и дислипидемию. Как связующее звено метаболического синдрома и важный аспект ожирения интересна проблема дислипидемии в роли потенциального фактора риска ОА. Дислипидемия представляет собой нарушение физиологичного соотношения липидных фракций крови. Существуют различные формы дислипидемий, которые классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Движущей силой дислипидемии при метаболическом синдроме является прогрессирующая инсулинорезистентность, которая приводит к липолизу и липотоксичности. В последние годы форма дислипидемии, возникающая в результате согласованного действия инсулинорезистентности и ожирения, признана «метаболической дислипидемией». Высокие концентрации триглицеридов (ТГ), сопровождающиеся снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), нормального или незначительного повышения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ХС-ЛПНП, являются его основными характеристиками. Пациенты с избыточным весом (ИМТ = 25-29,9) или ожирением (ИМТ ⩾ 30) склонны к развитию дислипидемии из-за изменений жирового обмена. Тем не менее, ведется дискуссия о том, влияет ли дислипидемия в целом и высокий уровень холестерина в частности на заболеваемость ОА или нет. Эпидемиологические исследования показали различные по этому поводу выводы [1]. Так, проведенный мета-анализ «случай-контроль» и перекрестных исследований показал сильную связь между дислипидемией и остеоартритом, где относительный риск был 1,37 и 1,33 соответственно, однако эта взаимосвязь не была подтверждена анализом когортных исследований, где относительный риск составил 1,00 [2]. В другом исследовании относительный риск дислипидемии составил 1,98 при ОА, чем без него [3], а средняя распространенность дислипидемии при ОА кисти составила 37,6 ± 1,6 %, что намного выше, чем средняя распространенность 30,2 ± 0,6 % при ОА в целом. Выводы клинических и эпидемиологических исследований находят свое подтверждение в экспериментальных работах на животных и клеточных культурах *in vitro*. Например, накопление хондроцитами холестерина и его эфиров, вероятнее всего, посредством окисленных рецепторов липопротеинов низкой плотности (LOX-1) существенно нарушают гомеостаз клетки, провоцируя апоптоз и прогрессирование ОА [4]. Интересно влияние свободных жирных кислот, имеющих различные степени насыщения (насыщенные жирные кислоты (НЖК), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)), на развитие ОА. В локальных исследованиях, посвященных этому вопросу, изучались эффекты жирных кислот на секрецию или проявление провоспалительных факторов, таких как интерлейкины, фактор некроза опухоли, матриксные металлопротеиназы, простагландины и т.д. [5]. В целом результаты указывают на неблагоприятные эффекты НЖК с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов и проапоптотических маркеров. Напротив, n-3 ПНЖК, как было показано, уменьшают маркеры воспаления и деградации хряща [6]. Выводы подтверждают системный метаболический компонент ОА, где концепция системного воспаления подтверждена, а избыточный вес и ассоциированная с ним инсулинорезистентность и дислипидемия сейчас считаются причиной повышения циркулирующих цитокинов [7]. Однако не ясно, является ли системное воспаление причиной или следствием метаболических заболеваний. Более того, при более глубоком изучении эта концепция стала многограннее, поскольку включает ряд механизмов, таких как окислительный стресс и накопление продуктов окисления [8]. И, наконец, новые направления исследования убедительно показали, что нарушение регуляции циркадных ритмов может быть вовлечено в развитие дислипидемии и системного воспаления, связанного с ожирением [9]. Так, в недавнем многонациональном когортном исследовании было показано, что у пациентов с ожирением уровень мелатонина снижен по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела [10]. А с учетом нарастающей роли мелатонина в регулировании костно-хрящевого метаболизма, его дисбаланс может способствовать прогрессированию дегенеративных процессов в костно-хрящевой ткани.

Цель. Оценить влияние препарата мелатонина на динамику липидного обмена и выраженность клинических симптомов у пациентов с остеоартрозом и инсомнией, основываясь на роли дислипидемии в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 36 человек, из них 12 здоровых обследуемых были набраны из числа добровольцев. Двадцать четыре пациента из опытных групп (1 и 2) со 2–3 стадией гонартроза по Kellgren-Lawrence и инсомнией проходили стационарное лечение. Стандартное консервативное лечение включало в себя медикаментозную (витамины группы В, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по потребности, пентоксифиллин (4 недели), мидокалм) и физиотерапевтическую терапию (массаж нижних конечностей, лечебная гимнастика по методике артрозов, лазеротерапия, магнитотерапия) не более 10 дней. Участники были разделены на 3 группы:

1 группа – добровольцы без суставной патологии, нарушений качества сна и с нормальным индексом массы тела (12 человек);

2 группа – больные с метаболическим фенотипом ОА, инсомнией и базовым лечением, находящиеся на стационарном лечении (12 человек);

3 группа – больные с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией, находящиеся на стационарном лечении, в базовое лечение которых включен препарат мелатонина в дозе 3 мг в сутки 4 недели (12 человек).

У всех пациентов проводился сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр (оценивался отек в области пораженного и контралатерального коленного сустава, определялась ось нижней конечности и объем движений с помощью гониометра, измерялся рост, вес, окружность талии, рассчитывался ИМТ). Биохимические показатели определяли в сыворотке крови. Образцы крови были собраны после ночного голодания от всех участников. Образцы венозной крови были центрифугированы при 3000 g в течение 15 минут. После отбора пробы хранили замороженными при -20 °С до испытания не более двух месяцев, далее размораживали при комнатной температуре. В начале и конце эксперимента (после забора крови для определения биохимических показателей) в сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) с использованием коммерческих наборов (Ольвекс диагностикум, Россия). Принцип метода определения ОХ основан на его высвобождении из состава эфиров под действием фермента холестеролэстеразы (ХЭ). Затем при участии фермента холестеролоксидазы (ХО) холестерин окисляется до 4-холестен-3-она, а образующаяся перекись водорода при участии фермента пероксидазы (ПО) способствует окислительному азосочетанию 4-аминоантипирина (4-ААП) и фенола с образованием окрашенного соединения (хининимиовый краситель). Интенсивность окраски реакционной среды пропорциональна содержанию холестерина в исследуемом материале и определяется фотометрически при длине волны 500 (490–520) нм. Определение концентрации ТГ основано на проведении ряда сопряжённых ферментативных реакций, катализируемых липазой, глицерокиназой (ГК) в присутствии АТФ, глицерол-3-фосфатоксидазой (ГФО) и пероксидазой (ПО). Образующаяся в ходе данных реакций перекись водорода (H2O2) способствует окислительному азосочетанию 4-ААП и фенола с образованием окрашенного соединения (хинонимин). Интенсивность окраски реакционной среды пропорциональна содержанию триглицеридов в исследуемом материале и измеряется фотометрически при длине волны 500 (490–540) нм. ЛПВП определяются путем осаждения хиломикронов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП при добавлении к образцу фосфорновольфрамовой кислоты и Mg2+. После центрифугирования в супернатанте остаются только ЛПВП, концентрация которых определяется так же, как концентрация общего холестерина. Также пациентам было предложено ответить на вопросы набора клинических шкал по оценке боли (визуальная аналоговая шкала, ВАШ) и функционального состояния суставов (шкала Лекена). Критерии исключения включали заболевания, влияющие на исследуемый сустав, такие как системные воспалительные заболевания суставов, предшествующий сепсис, остеонекроз; хроническое или недавнее употребление пероральных кортикостероидов, гиполипидемических препаратов, глюкозамина или хондроитина; недавние (< 3 месяцев) внутрисуставные инъекции кортикостероидов, гиалуроновой кислоты или других протезов синовиальной жидкости. Серьезные соматические заболевания в стадии декомпенсации (например, неконтролируемый диабет, ВИЧ-инфекция или гипертония), являющиеся противопоказаниями к участию.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Все участники предоставили письменное информированное согласие.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statsoft Statistica 12.0. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение величин показателей соответствовало ненормальному, для определения статистической значимости в *независимых группах* использовали критерий Манна-Уитни, а в *зависимых группах* – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали отличия при $p \leqslant 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст участников составил 59 [57,25–65,75] лет в группе здоровых и 60,5 [59–63,5] лет в группах с метаболическим фенотипом ОА. Половая принадлежность пациентов была смещена в сторону женского пола, поскольку в период проведения исследования за стационарной помощью обращались преимущественно женщины. Отмечались статистически значимые отличия показателей ИМТ ($p < 0,000001$), окружности талии ($p < 0,000003$), процент соотношения жира в организме ($p < 0,000002$) и объема движений в коленных суставах ($p < 0,00001$) между здоровой группой и группами с метаболическим фенотипом ОА (2 и 3 группа) (табл. 1). Медиана значений ИМТ у пациентов с ожирением была больше в среднем на 14,9 пункта, объем окружности та-

лии на 25,1 см, а процент соотношения жира в организме больше на 9,65 %, чем у группы здоровых. У пациентов 2 и 3 групп на начальном этапе лечения фиксировалась смешанная контрактура преимущественно обоих коленных суставов. Дефицит сгибания и разгибания составил 37° [25,75–62,5] и 19°[13,75–26,25] соответственно. Рентгенологические критерии ОА соответствовали II–III стадии по Kellgren-Lawrence, что говорит о выраженных дегенеративных изменениях сустава, сопровождающихся образованием остеофитов и сужением суставной щели. У пациентов 2 и 3 групп отмечались статистически значимые повышения уровня ОХ (6,23 [4,28–6,44] ммоль/л, p < 0,0002), фракций ЛПНП (4,52 [3,08–4,92] ммоль/л, p < 0,00004), коэффициента атерогенности (КА) (4,33 [3,15–4,8] ммоль/л, p < 0,00003) и снижение фракции ЛПВП (1,08 [0,93–1,4] ммоль/л, p < 0,01) до начала лечения в сравнении с здоровыми обследуемыми (ОХ 3,51 [3,02-3,61], ЛПНП 1,76 [1,15-1,92], ТГ 0,8 [0,75-0,99], ЛПВП 1,38 [1,08-1,5], КА 1,58 [1,07-2,11]. Уровень ТГ оставался в пределах нормальных значений (0,73 [0,62–0,78] ммоль/л). В опытной группе 3, получавшей в качестве дополнения к базовому лечению препарат мелатонина в дозе 3 мг в сутки, по прошествии 1 месяца замечено статистически значимое снижение ОХ (p < 0,006), снижение атерогенных фракций ЛП (ЛПНП) (p < 0,002), повышение фракции ЛПВП (p < 0,004) и снижение КА (p < 0,002). В группе стандартного лечения существенной динамики липидного обмена не отмечалось. Показатели липидного спектра до и после различных схем лечения представлены в таблице 2.

Таблица 1

Антропометрические показатели группы здоровых и групп с метаболическим фенотипом ОА (группы 2 и 3)

	Здоровые	Метаболический фенотип ОА (2 и 3 группа)
ИМТ	21,45 [20,69–23,06]	36,35 [32,36–38,37]*
ОТ	86,4 [84,25–91,25]	111,5 [103,5–124,75]*
% жира	36,8 [36,23–38,13]	46,52 [43,9–49,65]*

* – p < 0,05 (уточненные показатели в тексте).

Таблица 2

Липидные фракции крови у пациентов 2 и 3 групп до и после лечения

		Группа 2	Группа 3
ОХ	до	6,38 [6,28–6,48]	5,31 [4,1–6,26]
	после	6,36 [5,41–6,48]	4,62* [3,71–5,29]
ЛПВП	до	1,42 [1,1–1,8]	0,99 [0,85–1,13]
	после	1,32 [1,13–1,74]	1,49* [1,17–1,72]
ЛПНП	до	4,84 [3,71–5,02]	3,75 [2,92–1,72]
	после	4,51 [3,44–4,78]	2,65* [1,90–4,98]
ТГ	до	0,72 [0,71–0,74]	0,75 [1,17–1,72]
	после	0,98 [0,83–1,12]	0,73 [0,62–0,78]
КА	до	3,35 [2,38–4,81]	4,42 [4,04–4,81]
	после	3,52 [2,3–4,6]	2,07* [1,81–2,34]

* – p < 0,05 (уточненные показатели в тексте).

Проведенный сравнительный анализ липидного спектра в опытной группе 3 показал, что фракция атерогенных липопротеидов снизилась на 29,23 %, а общий холестерин на 13,02 %. Фракция ЛПВП показала положительный прирост в 50,5 % в группе с препаратом в отличие от группы стандартного лечения, где не отмечено каких-либо статистически значимых изменений. Существенной динамики антропометрических показателей (ИМТ, % содержания жира в организме и окружности талии) в обеих опытных группах метаболического фенотипа ОА не отмечалось, поскольку пациенты не были ограничены какой-либо гипокалорийной диетой и питались в привычном для них режиме. По итогу консервативного лечения статистически значимый профицит объема движений относительно исходных показателей показал схожую динамику в обеих опытных группах (табл. 3).

Таблица 3

Динамика дефицита объема движений коленных суставов у пациентов 2 и 3 групп до и после лечения

		Группа 2	Группа 3
Дефицит объема сгибательных движений	до	37,5° [25,75–62,5]	38° [23,75–54,75]
	после	25° [23–35]***	20° [14,75–40,00]*
Дефицит объема разгибательных движений	до	19° [10–20]	18° [10–20]
	после	10° [10–15]****	16,5° [10–19,25]**

* – p < 0,00001, *** – p < 0,0007, ** – p < 0,03, **** – p < 0,005.

Статистически значимые различия отмечались между здоровыми добровольцами и пациентами с метаболическим фенотипом ОА по шкалам субъективной оценки функционального состояния коленных суставов Лекена (p < 0,000001) и ВАШ (p < 0,000001). Показатели шкалы субъективной оценки функционального состояния коленных суставов Лекена в группе 3 снизились после лечения с 12 [12–13] до 10 [8,75–10,25] баллов (p < 0,03), а среди пациентов группы 2 оставались без существенной динамики – 10,5 [10–11,75] и 10 [10–19,25] баллов до и после лечения соответственно. Положительная динамика результатов ВАШ наблюдалась в обеих опытных группах, однако в группе 3 имела большую амплитуду (p < 0,005) – с 4,5 [3,75–5] до 2,5 [2–3,25] мм против 4,5 [4–5] и 3,5 [3–4] мм в группе 2 (p < 0,01). Проведенный корреляционный анализ между биохимическими и клиническими показателями показал статистически значимую (p < 0,05) умеренную положительную корреляционную связь между уровнем ОХ (r = 0,48), холестерина ЛПНП (r = 0,5) и шкалой ВАШ в группах 2 и 3. Также статистически значимая (p < 0,05) умеренная положительная корреляционная связь определялась между уровнем КА и шкалой субъективной оценки функционального состояния коленных суставов Лекена (r = 0,52) в тех же группах (рис. 1–3).

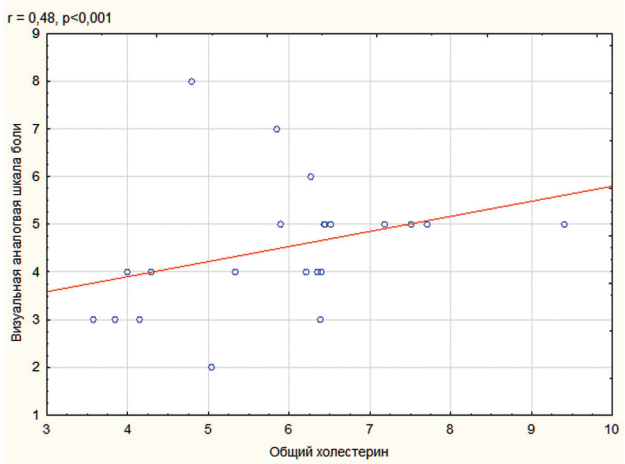

Рис. 1. Корреляционный анализ шкалы ВАШ и уровня ОХ у больных с метболическим фенотипом ОА (группы 2 и 3)

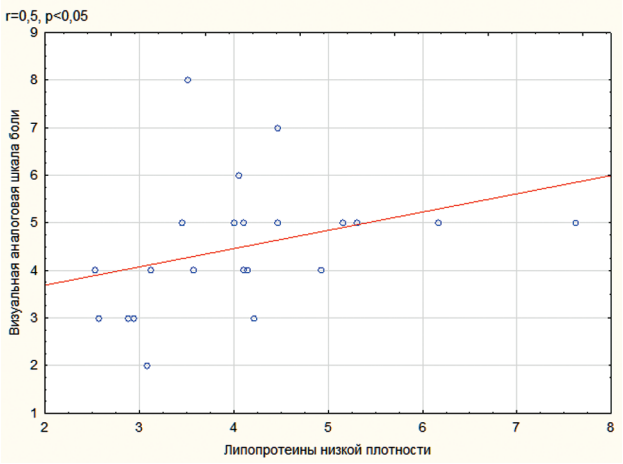

Рис. 2. Корреляционный анализ шкалы ВАШ и уровня ЛПНП у больных с метаболическим фенотипом ОА (группы 2 и 3)

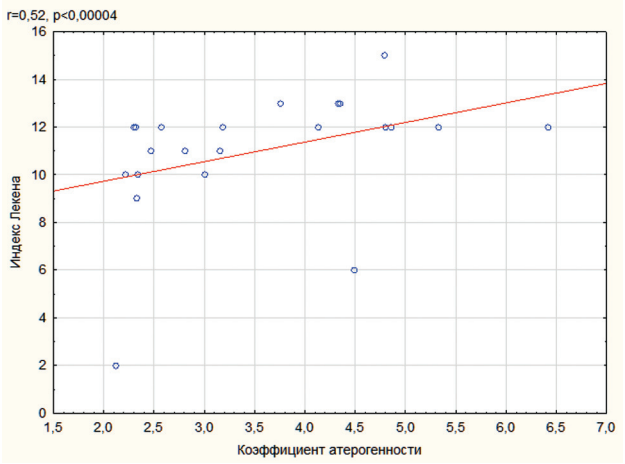

Рис. 3. Корреляционный анализ индекса Лекена и уровня КА у больных с метаболическим фенотипом ОА (группы 2 и 3)

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно ряду исследований, в которых проводился анализ влияния мелатонина на липидный обмен в основном в свете сердечнососудистых заболеваний, результаты многообещающие, но противоречивые. Недавно проведенный мета-анализ влияния добавки мелатонина на дислипидемию и антропометрические показатели выявил в целом положительный эффект мелатонина по сравнению с контрольной группой на уровни холестерина ЛПНП и уровни ТГ [11]. Но какого-либо значительного эффекта на уровень холестерина ЛПВП и антропометрические показатели обнаружено не было. Данные результаты в целом соотносятся с нашими, поскольку применялась среднефизиологическая доза мелатонина, а пациенты не были ограничены количеством потребляемых в сутки калорий. Тем не менее, положительный эффект на уровень холестерина ЛПВП, полученный нами, является обнадеживающим, ввиду исключительной значимости фракции в генезе обменных нарушений при метаболическом фенотипе ОА. Обзор результатов нескольких клинических исследований, посвященных гиполипидемизирующим эффектам мелатонина, казалось бы, определенно приводит к выводу о том, что любые значительные эффекты мелатонина на липопротеины плазмы обнаруживаются только при относительно высоких концентрациях мелатонина (6-10 мг в сутки), в то время как более низкие дозы оставались неэффективными [12, 13]. Однако наши результаты говорят о том, что и более низкие концентрации и относительно непродолжительный диапазон приема дают положительный эффект. Таким образом, мнение о том, что более высокие дозы мелатонина, используемые в течение более длительных периодов лечения, приводят к значительному снижению уровней общего холестерина и триглицеридов, не всегда поддерживается, что подкрепляется в мета-анализе контролируемых рандомизированных исследований (РКИ) [14]. Поскольку механизмы, лежащие в основе гиполипидемического эффекта мелатонина, весьма ограничены и дискутабельны, то уже известные молекулярные сигнальные пути патофизиологии дислипидемии и ОА могут быть потенциальной точкой приложения мелатонина [7, 15]. Недавно опубликованные результаты экспериментов, проведенных на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) [16], обработанной мелатонином (0,1–0,3 мМ), а затем подтвержденных на животных моделях ожирения [17], выявили значительное ингибирование накопления триглицеридов и холестерина, вызванное инкубацией клеток HepG2 с высокими концентрациями олеиновой кислоты. Как выяснилось, предварительная обработка мелатонином индуцировала фосфорилирование митогенактивированной протеинкиназы (AMPK) и ацетил-CoA-карбоксилазы (ACC), вызывая их активацию и инактивацию соответственно. Уровни экспрессии рецептора-α, активируемого пролифератором пероксисом (PPARα), и его гена-мишени карнитин пальмитоил-КоА трансферазы 1 (CPT1), которые связаны с липолизом, активируются мелатонином, тогда как экспрессия стерола белок-1c, связывающего регуляторный элемент (SREBP-1c), синтазы жирных кислот (FAS) и стеароил-CoA десатуразы-1 (SCD1), связанных с липогенезом, подавлялась. Однако мелатонин не изменял экспрессию генов, участвующих в метаболизме холестерина, включая 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазу (HMGR) и SREBP-2. Таким образом, фосфорилирование и активация AMPK может играть важную роль в инактивации метаболических путей липидов и активации катаболических путей триглицеридов. Вместе с тем, активация PPARα может привести к увеличению концентрации ЛПВП в плазме и снижению концентрации ЛПНП, в зависимости от повышенной экспрессии рецептора ЛПНП в клетках печени. Однако неизвестно, можно ли экстраполировать эти выводы на другие клеточные линии, например, клетки хрящевой или костной ткани. Так, Wan-Su Choi и соавт. [4] установили, что хондроциты при ОА имеют повышенный уровень холестерина из-за повышенного его поглощения, опосредованного повышенным уровнем окисленных рецепторов липопротеидов низкой плотности (LOX1), активации гидроксилаз холестерина и увеличения производства метаболитов оксистерина. Происходит это, вероятнее всего, посредством увеличения транскрипционной активности орфанного рецептора альфа (RORα) лигандами прямого связывания

холестерином, холестерол-25-гидроксилазой (25-HC) и 25-гидроксихолестерол 7α- гидроксилазой (25-HC7α). В свою очередь это связано с усилением регуляции матриксных металлопротеиназ (MMP3, MMP9, MMP12, MMP13), дезинтегрина и металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS4 и ADAMTS5), что сопутствует разрушению внеклеточного матрикса хряща. Результаты других исследований показали, что гиперхолестеринемия ускоряет прогрессирование ОА за счет митохондриальной дисфункции в хондроцитах отчасти за счет увеличения продукции ROS [18]. Возможно, некоторые эффекты мелатонина связанны и через эти молекулярные пути. В последнее время уделяется все больше внимания сигнальным путям, регулирующим транскрипцию, например, семейству факторов, индуцируемых гипоксией (HIF). Их модулирующее влияние изучается не только в контексте опухолевого процесса, но и в патогенезе метаболического синдрома и ОА [19, 20]. Семейство белков HIF состоит из субъединиц α и β, которые функционируют путем образования гетеродимеров [21], а две основные изоформы HIF (HIF-1 и HIF-2) опосредуют ответ клеток на гипоксию [22]. Так, рядом работ показано, что при относительной гипоксии адипоцитов индукция HIF-1α способствует высвобождению хемокинов и воспалению жировой ткани [23], а уменьшение дислипидемии и артериосклероза некоторыми препаратами происходит за счет ингибирования уровня ряда регулируемых белков через сигнальный путь HIF-1 [24]. Стоит рассмотреть и предположить, что схожим образом через HIF-сигнальные пути осуществляется и регуляция липидного обмена мелатонином при метаболическом фенотипе ОА как на системном уровне, так и в костно-хрящевой ткани [24]. Проведенный нами корреляционный анализ показал умеренную корреляционную связь ОХ, атерогенных фракций ЛП и КА с клиническими шкалами боли и функционального состояния коленных суставов, что в целом подкрепляется результатами проведенных ранее исследований [3, 25] связи дислипидемии и ОА, а необходимость разрешения дислипидемии при ОА становится еще более очевидной. Нельзя не упомянуть об имеющихся факторах, лимитирующих результаты текущего исследования. Небольшая выборка пациентов, а также отсутствие слепого контроля могла в какой-то степени привести к ограничению оценки эффективности препарата. Для более точной интерпретации причинно-следственных связей в будущих исследованиях полезно динамически оценивать уровень мелатонина в физиологических жидкостях в течение лечения. И, наконец, дальнейшие углубленные изыскания молекулярных механизмов на клеточных культурах и in vivo, лежащих в основе феноменологических результатов исследования, смогут дополнить и подтвердить полученные данные.

ВЫВОДЫ

Включение в базовую терапию препарата мелатонина оказывает положительный эффект на субъективную оценку боли, состояние коленных суставов по результатам аналоговых шкал и объективного осмотра, а нормализация липидного обмена по сравнению с контрольной группой позволяет рассматривать подобную схему терапии в лечении метаболического фенотипа остеоартроза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis / Y. Xie, W. Zhou, Z. Zhong, Z. Zhao, H. Yu, Y. Huang, P. Zhang // Clin. Rheumatol. 2021. Vol. 40, No 2. P. 711-724. DOI: 10.1007/s10067-020-05216-y.
2. Dyslipidemia might be associated with an increased risk of osteoarthritis / J. Xiong, J. Long, X. Chen, Y. Li, H. Song // Biomed. Res. Int. 2020. Vol. 2020. P. 3105248. DOI: 10.1155/2020/3105248.
3. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis / P. Baudart, K. Louati, C. Marcelli, F. Berenbaum, J. Sellam // RMD Open. 2017. Vol. 3, No 2. P. e000442. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000442.
4. The CH25H-CYP7B1-RORα axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis / W.S. Choi, G. Lee, W.H. Song, J.T. Koh, J. Yang, J.S. Kwak, H.E. Kim, S.K. Kim, Y.O. Son, H. Nam, I. Jin, Z.Y. Park, J. Kim, I.Y. Park, J.I. Hong, H.A. Kim, C.H. Chun, J.H. Ryu, J.S. Chun // Nature. 2019. Vol. 566, No 7743. P. 254-258. DOI: 10.1038/s41586-019-0920-1.
5. Stearic acid induces proinflammatory cytokine production partly through activation of lactate-HIF1α pathway in chondrocytes / H. Miao, L. Chen, L. Hao, X. Zhang, Y. Chen, Z. Ruan, H. Liang // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. P. 13092. DOI: 10.1038/srep13092.
6. Acides gras et arthrose: différents types, différents effets / M. Loef, J.W. Schoones, M. Kloppenburg, A. Ioan-Facsinay // Joint Bone Spine. 2019. Vol. 86, No 4. P. 451-458. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.07.005.
7. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1 / O. Alvarez-Garcia, N.H. Rogers, R.G. Smith, M.K. Lotz // Arthritis Rheumatol. 2014. Vol. 66, No 7. P. 1779-1788. DOI: 10.1002/art.38399.
8. Профиль липопероксидации в синовиальной жидкости суставов у пациентов с гонартрозом, сопровождающимся дефектами суставных поверхностей / Е.Л. Матвеева, Е.С. Спиркина, О.К. Чегуров, М.А. Рева // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, № 1. С. 70-75. doi:10.23888/HMJ20208170-7.
9. Engin A. Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 960. P. 19-52. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_2.
10. Racial and ethnic differences in the association of body mass index (BMI) and melatonin levels among men in the Multiethnic Cohort Study. American Association for Cancer Research / I.M. Chowdhury-Paulino, I. Cheng, U.A. Valdimarsdottir, L. Le Marchand, C.A. Haiman, L. Wilkens, L.A. Mucci, S.C. Markt // Proceedings of the Twelfth AACR Conference on the Science of Cancer Health Disparities in Racial/Ethnic Minorities and the Medically Underserved: abstracts. Philadelphia: San Francisco, 2019 // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2020. Vol. 29, No 6 Suppl_2. Abstract nr C046.
11. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials / S. Loloei, M. Sepidarkish, A. Heydarian, N. Tahvilian, M. Khazdouz, J. Heshmati, H. Pouraram // Diabetes Metab. Syndr. 2019. Vol. 13, No 3. P. 1901-1910. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.043.
12. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Raygan, V. Ostadmohammadi, F. Bahmani, R.J. Reiter, Z. Asemi // Clin. Nutr. 2019. Vol. 38, No 1. P. 191-196. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.12.004.
13. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage / A. Anandacoomarasamy, S. Leibman, G. Smith, I. Caterson, B. Giuffre, M. Fransen, P.N. Sambrook, L. March // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71, No 1. P. 26-32. DOI: 10.1136/ard.2010.144725.

14. Mohammadi-Sartang M., Ghorbani M., Mazloom Z. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Nutr. 2018. Vol. 37, No 6 Pt. A. P. 1943-1954. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.11.003.
15. Free fatty acids: potential proinflammatory mediators in rheumatic diseases / K.W. Frommer, A. Schäffler, S. Rehart, A. Lehr, U. Müller-Ladner, E. Neumann // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74, No 1. P. 303-310. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203755.
16. Melatonin modulates lipid metabolism in HepG2 cells cultured in high concentrations of oleic acid: AMPK pathway activation may play an important role / Y. Mi, D. Tan, Y. He, X. Zhou, Q. Zhou, S. Ji // Cell Biochem. Biophys. 2018. Vol. 76, No 4. P. 463-470. DOI: 10.1007/s12013-018-0859-0.
17. Melatonin Improves Fatty Liver Syndrome by Inhibiting the Lipogenesis Pathway in Hamsters with High-Fat Diet-Induced Hyperlipidemia / T.H. Ou, Y.T. Tung, T.H. Yang, Y.W. Chien // Nutrients. 2019. Vol. 11, No 4. P. 748. DOI: 10.3390/nu11040748.
18. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis / S. Farnaghi, I. Prasadam, G. Cai, T. Friis, Z. Du, R. Crawford, X. Mao, Y. Xiao // FASEB J. 2017. Vol. 31, No 1. P. 356-367. DOI: 10.1096/fj.201600600R.
19. Stabilization of HIF-1α alleviates osteoarthritis via enhancing mitophagy / S. Hu, C. Zhang, L. Ni, C. Huang, D. Chen, K. Shi, H. Jin, K. Zhang, Y. Li, L. Xie, M. Fang, G. Xiang, X. Wang, J. Xiao // Cell Death Dis. 2020. Vol. 11, No 6. P. 481. DOI: 10.1038/s41419-020-2680-0.
20. Up-regulated HIF-2α contributes to the Osteoarthritis development through mediating the primary cilia loss / Q. Yang, Y. Zhou, P. Cai, W. Fu, J. Wang, Q. Wei, X. Li // Int. Immunopharmacol. 2019. Vol. 75. P. 105762. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105762.
21. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // Cell. 2012. Vol. 148, No 3. P. 399-408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
22. Smith T.G., Robbins P.A., Ratcliffe P.J. The human side of hypoxia-inducible factor // Br. J. Haematol. 2008. Vol. 141, No 3. P. 325-334. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07029.x.
23. Increased adipocyte O2 consumption triggers HIF-1α, causing inflammation and insulin resistance in obesity / Y.S. Lee, J.W. Kim, O. Osborne, D.Y. Oh, R. Sasik, S. Schenk, A. Chen, H. Chung, A. Murphy, S.M. Watkins, O. Quehenberger, R.S. Johnson, J.M. Olefsky // Cell. 2014 .Vol.157, No 6. P. 1339-1352. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.012.
24. Danlou Tablet improves chronic intermittent hypoxia-induced dyslipidemia and arteriosclerosis by HIF-1 α-Angptl4 mRNA signaling pathway / J.J. Tang, G.X. Li, Z.G. Liu, R. Yi, D. Yu, Y.B. Zhang, S.Q. Zhao, S.H. Wang // Chin. J. Integr. Med. 2020. Jul. 4. DOI: 10.1007/s11655-020-3255-8.
25. Кабалык М.А., Суняйкин А.Б. Клинико-молекулярные взаимосвязи дислипидемии и метаболического фенотипа остеоартрита // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, № 3. С. 391-398. doi: 10.23888/PAVLOVJ20173391-398

Статья поступила в редакцию 21.06.2021; одобрена после рецензирования 27.10.2021; принята к публикации 26.01.2022.

The article was submitted 21.06.2021; approved after reviewing 27.10.2021; accepted for publication 26.01.2022.

Информация об авторах:

1. Дмитрий Рахимович Шодиев – shodiev.dima@yandex.ru, eLibrary SPIN 3556-4398;
2. Валентина Ивановна Звягина – кандидат биологических наук, vizvyagina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2800-5789, Scopus Author ID: 57189726173;
3. Маргарита Николаевна Рябова – кандидат медицинских наук, rmn62doc@yandex.ru, eLibrary SPIN: 2077-3173, https://orcid.org/0000-0002-1707-2567;
4. Мария Николаевна Дмитриева – кандидат педагогических наук, eLibrary SPIN 1083-9650.

Information about the authors:

1. Dmitry R. Shodiev – shodiev.dima@yandex.ru, eLibrary SPIN 3556-4398;
2. Valentina I. Zvyagina – Candidate of Biological Sciences, vizvyagina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2800-5789, Scopus Author ID: 57189726173;
3. Margarita N. Ryabova – Candidate of Medical Sciences, rmn62doc@yandex.ru, eLibrary SPIN: 2077-3173, https://orcid.org/0000-0002-1707-2567;
4. Mariya N. Dmitrieva – Candidate of Pedagogical Sciences, eLibrary SPIN 1083-9650.

***Конфликт интересов**. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*