

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ОСТЕОАРТРОЗА И ИНСОМНИЕЙ

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

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Обоснование. В настоящее время остеоартроз (ОА) считается полиэтиологическим заболеванием, где на основе ведущей роли конкретного фактора риска выделяют несколько фенотипов. Предполагается, что каждому клиническому фенотипу соответствуют свойственные только ему фундаментальные изменения со стороны различных органов и систем. Современные экспериментальные доказательства хондро-остеогенной активности позволяют рассматривать мелатонин в качестве потенциального лекарственного средства при различных видах костно-суставной патологии.

Цель. Изучить клинико-биохимические изменения и эффекты препарата мелатонина при метаболическом фенотипе ОА и инсомнии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты с метаболическим фенотипом ОА и здоровые добровольцы. У испытуемых проводился сбор жалоб и анамнеза, а также общеклинический и ортопедический осмотр. В сыворотке крови определяли маркеры костно-хрящевого метаболизма. Пациентам было предложено ответить на вопросы клинических шкал по оценке качества сна, функционального состояния суставов и качества жизни.

Результаты. В исследовании приняли участие 36 пациентов. Участники были разделены на 3 группы: группа здоровых пациентов — пациенты без суставной патологии, нарушений качества сна с нормальным индексом массы тела; контрольная группа — больные с метаболическим фенотипом ОА, инсомнией и базовым лечением 30 дней; опытная группа — больные с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией, в базовое лечение которых включен препарат мелатонина (Мелаксен®) в дозировке 3 мг 30 дней. По результатам скрининга на выявление инсомнии среди пациентов с метаболическим фенотипом ОА отмечались статистически значимые инсомнологические нарушения по сравнению с группой здоровых пациентов, а также значимые различия по критериям боли, симптомов, активности и качества жизни в целом по шкалам KOOS и SF-36. Наблюдались статистически значимые различия между исходными уровнями кислой фосфатазы (КФ), костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) и кальция (Ca) контрольной и опытной группы в сравнении с группой здоровых пациентов. Корреляционный анализ показал умеренные корреляционные связи между клиническими и биохимическими показателями пациентов групп метаболического фенотипа ОА. После проведенного лечения отмечались повышение уровня Ca ($p=0,002$), уменьшение активности КФ ($p=0,016$) и КЩФ ($p=0,002$) у пациентов опытной группы в сравнении с пациентами группы контроля. В опытной группе наблюдалось более выраженное уменьшение болевого синдрома (P) ($p=0,003$), симптомов (S) ($p=0,009$), увеличение уровня повседневной активности (A) ($p=0,006$), общего суммарного показателя (Sum) ($p=0,002$) шкалы KOOS и физического компонента здоровья шкалы SF-36. Также выявлено улучшение качества сна по всем шкалам в сравнении с группой контроля. В контрольной группе наблюдалось только уменьшение симптомов (S) ($p=0,04$) шкалы KOOS, а проблемы с качеством и количеством сна оставались на прежнем уровне.

Заключение. У пациентов с наиболее выраженными показателями клинических проявлений ОА наблюдались более активные процессы костного ремоделирования. Чем выше уровень маркеров костной резорбции, тем больше выраженность клинического течения у пациентов с метаболическим фенотипом ОА, а качество сна в целом хуже. Добавление в схему лечения препарата мелатонина было связано с уменьшением активности в сыворотке крови КЩФ, КФ, повышением уровня кальция, а также с улучшением сна и клинического течения ОА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; остеоартроз; метаболический фенотип; маркеры костно-хрящевого метаболизма; мелатонин.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS WITH METABOLIC PHENOTYPE OF OSTEOARTHRITIS AND INSOMNIA

© Dmitry R. Shodiev*, Valentina I. Zvyagina, Margarita N. Ryabova, Mariya N. Dmitrieva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

BACKGROUND: Currently, OA is considered a polyetiological disease, where several phenotypes are distinguished based on the leading role of a specific risk factor. It is assumed that each clinical phenotype corresponds to its own fundamental changes in various organs and systems. Modern experimental evidence of chondro-osteogenic activity allows us to consider melatonin as a potential drug for various types of osteoarticular pathology.

AIM: To study clinical and biochemical changes and effects of melatonin in the metabolic phenotype of OA and insomnia.

MATERIALS AND METHODS: The study involved patients with a metabolic phenotype of OA and healthy volunteers. The subjects were collected complaints and anamnesis, as well as general clinical and orthopedic examination. In the blood serum,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



markers of bone and cartilage metabolism were determined. Patients were asked to answer the questions of clinical scales to assess the quality of sleep, the functional state of the joints and quality of life.

RESULTS: The study involved 36 patients. Participants were divided into 3 groups: group health patients — patients without articular pathology, sleep quality disorders and normal body mass index; control group- patients with metabolic phenotype of OA, insomnia and basic treatment for 30 days; experimental group — patients with a metabolic phenotype of OA and insomnia, whose basic treatment included melatonin (Melaxen®) at a dosage of 3 mg for 30 days. Statistically significant differences were observed between the initial levels of acid phosphatase (AP), bone isoenzyme alkaline phosphatase (ALP) and calcium (Ca) in the control and experimental groups. According to the results of screening for the detection of insomnia among patients with the metabolic phenotype of, there were statistically significant insomniological disorders compared to the group health patients, as well as significant differences in terms of pain, symptoms, activity and quality of life in general according to the KOOS and SF-36 scales. Correlation analysis showed moderate correlations with biochemical parameters in patients with OA metabolic phenotype groups. After the treatment there was a certain increase in the level of Ca and a decrease in the activity of ALP and AP in patients of experimental group in comparison with patients of control groups. There was a positive trend in the range of criteria of the KOOS and SF-36 scale in experimental groups, pronounced decrease in pain syndrome (P), symptoms (S) and an increase in the levels of daily activity (A) and the total indicator (Sum) in comparison with patients of control groups. Also as improved sleep quality on all scales in comparison with the control group. In control group, problems with the quality and quantity of sleep remained at the same level.

CONCLUSION: In patients with the most pronounced indicators of clinical manifestations of OA, more active processes of bone remodeling. The higher the level of bone resorption markers, the greater the severity of the clinical course in patients with osteoarthritis, and the worse the quality of sleep in general. The addition of melatonin to the treatment regimen was associated with a decrease in serum activity of the bone isoenzyme of alkaline phosphatase, acid phosphatase, an increase in calcium levels, as well as with an improvement in sleep and clinical symptoms OA.

KEYWORDS: obesity; osteoarthritis; metabolic phenotype; markers of bone and cartilage metabolism; melatonin.

ОБОСНОВАНИЕ

Число больных остеоартрозом (ОА) будет увеличиваться по мере роста продолжительности жизни мирового населения, а поскольку старение влияет на прогрессирование заболевания, то проявления ОА с возрастом становятся более серьезными. Распространенность ОА с преимущественным вовлечением в процесс крупных суставов на территории Российской Федерации составляет 13% [1]. По данным ряда других Европейских эпидемиологических исследований, она колеблется от 2,0 до 42,4% при использовании для диагностики клинических критериев, от 16,3 до 33,0% — рентгенологических критериев и от 1,5 до 15,9% — при комбинации клинических и рентгенологических критериев [2]. Распространенность ОА суставов различной локализации отличается в зависимости от изучаемой популяции, эпидемиологического метода и особенностей диагностических критериев. Однако ее объединяют схожие клинические проявления в виде боли и потери функции суставов, а существующие методы лечения позволяют лишь замедлить и отсрочить прогрессирование ОА. В настоящее время ОА считается заболеванием с несколькими различными клиническими фенотипами: посттравматический, болевой, связанный со старением, генетический и ОА, ассоциированный с метаболическим синдромом [3]. Фенотип ОА можно представить как набор наблюдаемых признаков (этиологических факторов, факторов риска), которые могут идентифицировать и охарактеризовать подгруппу в определенной популяции. За каждым клиническим фенотипом скрываются фундаментальные изменения со стороны различных органов и систем. До недавнего времени основное внимание в изучении обменных процессов при ОА уделялось функции хряща, однако все больший интерес сосредотачивается на биохимии субхондральной кости, ее микроархитек-

тоники и сигнальной функции. Взаимосвязанные обменные процессы хряща с подлежащей костью являются необходимым условием их нормального функционирования, которое при ОА нарушается, что характеризуется аномальными процессами ремоделирования.

Гомеостаз костно-хрящевой ткани регулируется анаболическими и катаболическими путями, а управляющий контроль отводится эндокринной системе, где определенное значение имеет гормон шишковидной железы — мелатонин. Мелатонин проявляет регуляторные свойства, связываясь со специфическими рецепторами (MT-1 и MT-2) и далее через внутриклеточные мишени выступает в качестве регулятора клеточных функций [4]. В хрящевой ткани мелатонин препятствует ее деградации и последующей сосудистой инвазии, а недавние эксперименты *in vitro* показали ингибирование остеокластогенеза и антирезорбтивную активность мелатонина [5]. Показано, что костная масса значительно уменьшается после пинеалэктомии [6], а терапия мелатонином снижает риск развития остеопороза и нормализует процессы костного ремоделирования при экспериментальном рассеянном склерозе [7]. Ряд исследований показывают нарушения в суточной секреции мелатонина у пациентов с избыточным весом, а изменения его базального уровня рассматриваются как основная причина гормонально-метаболических нарушений [8, 9], что потенциально может сопровождаться изменением метаболизма костно-хрящевой ткани. Но успехи положительного влияния мелатонина в экспериментальных условиях *in vitro* или животных моделях объясняются более высокими дозировками препарата, а его применение и изучение биохимических изменений при метаболическом фенотипе ОА является неизученным. Поэтому использование мелатонина в качестве дополнительного компонента лечения может рассматриваться как потенциальный терапевтический вариант при ОА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-биохимические изменения и эффекты препарата мелатонина при метаболическом фенотипе ОА в сочетании с инсомнией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения: г. Рязань.

Время исследования: декабрь 2020–сентябрь 2021 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Две популяции: пациенты с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией; здоровые пациенты без суставной патологии, серьезных нарушений качества сна с нормальным индексом массы тела. Настоящее исследование является продолжением работы по изучению метаболического фенотипа ОА и разделено по отдельным исследуемым вопросам, отражающим данные одной и той же выборки пациентов [10].

Популяция 1: «пациенты с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией».

Критерии включения. Диагноз «ОА коленного сустава» устанавливался согласно критериям Европейской коллегии ревматологов (EULAR) 2010 г. [11]. Наличие критериев метаболического синдрома (МС) (окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин, ИМТ>30) и двух из пяти критериев: 1) артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.); 2) повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; 3) снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин; 4) повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л; 5) гипергликемия натощак (уровень сахара в крови $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (показатель в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$, но $\leq 11,1$ ммоль/л). Инсомнологические нарушения по критериям клинических шкал оценки качества и количества сна.

Популяция 2: «здоровые пациенты».

Критерии включения. Отсутствие суставной патологии по критериям Европейской коллегии ревматологов (EULAR) 2010 г.; отсутствие критериев МС; отсутствие серьезных инсомнологических нарушений по критериям клинических шкал оценки качества и количества сна.

Критерии исключения для обеих популяций. Критерии исключения охватывали заболевания, влияющие на исследуемый сустав, такие как системные воспалительные заболевания суставов, предшествующий сепсис, остеонекроз, хроническое или недавнее употребление пероральных кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкозамина или хондроитина; недавние (<3 мес) внутрисуставные инъекции кортикостероидов, гиалуроновой кислоты или других протезов синовиальной жидкости. Серьезные соматические заболевания в стадии декомпенсации (например, неконтролируемый диабет, ВИЧ-инфекция или артериальная гипертензия), являющиеся противопоказаниями к участию.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Использовалась простая случайная выборка.

Дизайн исследования

Одноцентровое экспериментальное проспективное открытое контролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Консервативное лечение включало медикаментозную терапию (витамины группы В не более 10 дней), нестероидные противовоспалительные препараты по потребности, пентоксифиллин (4 нед у пациентов контрольной группы), мидокалм (не более 10 дней), физиотерапевтические процедуры, массаж нижних конечностей, лечебную гимнастику по методике артрозов. В опытной группе в схему консервативного лечения был включен препарат мелатонина (Мелаксен®) в дозировке 3 мг 30 дней. Здоровые пациенты были набраны из числа добровольцев. У всех испытуемых проводился сбор анамнеза, жалоб, общеклинический и ортопедический осмотр, измерялись рост, вес, рассчитывался ИМТ, толщина кожной складки и ОТ. В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП и триглицеридов (ТГ), рассчитывали индекс атерогенности.

Методы

В начале исследования и после 30 дней консервативной терапии определяли маркеры костно-хрящевого метаболизма. Биохимические показатели определялись в сыворотке крови. Образцы крови были собраны после ночного голодания от всех участников. Образцы венозной крови были центрифугированы при 3000 г в течение 15 минут. После отбора пробы хранили замороженными при -20°C до испытания. Образцы сыворотки не хранились более 2 мес и размораживались при комнатной температуре. Хрящевой олигоматриксный пептид (COMP) измеряли методом ИФА с помощью набора COMP EIA (Immunodiagnostic systems (IDS), Maryland, U.S.A). Анализ представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ моноклональных антител. Образцы, содержащие хрящевой олигоматриксный пептид, реагируют с раствором, содержащим меченное биотином специфичное моноклональное антитело. Реакция протекает в пластиковых лунках (твердая фаза), покрытых стрептавидином и заключенных в пластиковую рамку. После образования комплекса антиген/антитело микропланшет промывают для удаления несвязанных антигенов, а затем инкубируют с ферментным субстратом. Величину субстрата определяют колориметрически, измеряя поглощение остановленной реакции при длине волны 450 нм в ридере для микропланшетов. Поглощение пропорционально концентрации хрящевого олигоматриксного пептида в исследуемом образце. Костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ) определяли методом ИФА с помощью набора Ostase BAP EIA (Immunodiagnostic systems (IDS), Maryland, U.S.A). Анализ представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ моноклональных антител.

Образцы, содержащие КЩФ, реагируют с раствором, содержащим меченное биотином специфичное моноклональное антитело. Реакция протекает в пластиковых лунках (твердая фаза), покрытых стрептавидином и заключенных в пластиковую рамку. После образования комплекса антиген/антитело микропланшет промывают для удаления несвязанных антигенов, а затем инкубируют с ферментным субстратом. Величину субстрата определяют колориметрически, измеряя поглощение остановленной реакции при длине волны 450 нм. в ридере для микропланшетов. Поглощение пропорционально концентрации КЩФ в исследуемом образце. Активность кислой фосфатазы (КФ) в образцах измеряли унифицированным методом по «конечной точке», основанном на количественном определении продукта ферментативного расщепления п-нитрофенилфосфата — п-нитрофенола (коммерческий набор «Витал Диагностикс»). Кальций (Ca) измеряли спектрофотометрическим методом с использованием набора реагентов для определения кальция в биологических жидкостях с о-крезолфалеинкомплексом («Агат», Россия). Пациентам было предложено ответить на вопросы клинических шкал по оценке качества сна (шкала Эпворта, Левина, Питсбургский опросник качества сна (PSQI)), функционального состояния суставов (KOOS, Лекен) и качества жизни (SF-36).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statsoft Statistica 12.0, GraphPad Prism 9. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова с построением нормального вероятностного графика. Так как распределение величин показателей не соответствовало нормальному, для определения статистической значимости в независимых группах использовали критерий множественного сравнения Краскела–Уоллиса, с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна–Уитни, а в зависимых группах — критерий Уилкоксона и тест Фридмана. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 перцентиль). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РязГМУ» протокол №4 от 08.12.2020 г. Все участники предоставили письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 36 пациентов, среди них 33 женщины и 3 мужчин. Участники были случайным образом разделены на 3 группы.

Группа здоровых пациентов — пациенты без суставной патологии, нарушений качества сна с нормальным индексом массы тела.

Контрольная группа (К) — пациенты с метаболическим фенотипом ОА, инсомнией и консервативным лечением в течение 30 дней.

Опытная группа (О) — пациенты с метаболическим фенотипом ОА и инсомнией, в консервативное лечение которых включен препарат мелатонина (Мелаксен®) в дозировке 3 мг 30 дней.

Средний возраст участников составил 59 [57,25–65,75] лет в группе здоровых пациентов и 60,5 [59–63,5] лет в группах с метаболическим фенотипом ОА. Медиана значений ИМТ у пациентов с метаболическим фенотипом ОА составила 36,35 [32,36–38–37], ОТ — 111,5 [103,5–124,75] см, а процентное соотношение жира в организме — 46,52 [43,9–49,65]%. Рентгенологические критерии ОА в группах метаболического фенотипа ОА соответствовали II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Анализ клинических проявлений ОА по регионально адаптированной шкале KOOS [12 (табл. 1) и опроснику SF-36 (табл. 2) у пациентов с метаболическим фенотипом ОА показал выраженный болевой синдром, сниженную повседневную активность, ограниченную спортивную нагрузку и в целом низкое качество жизни. Различия в показателях клинических шкал состояния суставов между опытной группой и группой контроля наблюдались по критерию боли (NormP) регионально адаптированной шкалы KOOS. По шкале Лекена и критериям опросника SF-36, также включающим в себя оценку болевого компонента, различий между этими группами не выявлено.

Таблица 1. Исходные нормализованные показатели регионально адаптированной шкалы KOOS (баллы) контрольной и опытной групп

Table 1. Indicators initial normalized of the regionally adapted scale KOOS (points) of the control and experimental groups

№	NormP ¹	NormS ²	NormA ³	NormSP ⁴	NormLQ ⁵	NormSum ⁶
Группа К	63,88 [61,11–66,66]	55,35 [42,85–57,14]	43,38 [35,29–44,11]	30 [15–30]	37,5 [12,5–37,5]	45,83 [42,85–46,42]
Группа О	47,22 [40,97–50,69] p<0,01	44,64 [32,14–50] p=0,064	48,52 [42,64–51,47] p=0,391	22,51 [17,5–40] p=0,488	31,25 [18,75–37,5] p=0,291	42,55 [37,35–46,57] p=0,262

Примечание. p — сравнение с группой контроля. Максимальный балл 100.

NormP¹ — уровень боли; NormS² — симптомы; NormA³ — общая активность; NormSP⁴ — спортивная активность; NormLQ⁵ — качество жизни; NormSum⁶ — общий индекс.

Note. p — comparison with the control group. The maximum score is 100.

NormP¹ — pain level; NormS² — symptoms; NormA³ — general activity; NormSP⁴ — sports activity; NormLQ⁵ — quality of life; NormSum⁶ — general index.

Таблица 2. Исходные показатели шкалы SF-36 (баллы) контрольной и опытной групп**Table 2.** Indicators initial of the SF-36 scale (points) of the control and experimental groups

№	PF ¹	RP ²	BP ³	GH ⁴	VT ⁵	SF ⁶	RE ⁷
Группа К	40 [17,5–47,5]	0 [0–25]	41 [31–41]	45 [35–51,75]	47,5 [9,75–15]	50 [65,62–15,62]	0 [0–50]
Группа О	30 [10–50] p=0,676	0 [0–25] p=0,447	41 [22–42] p=1	35 [30–50] p=0,732	40 [40–60] p=0,761	50 [50–50] p=0,342	0 [0–33,33] p=0,969

Примечание. p — сравнение с группой контроля. Максимальный балл 100.

PF¹ — физическое функционирование; RP² — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP³ — интенсивность боли; GH⁴ — общее состояние здоровья; VT⁵ — жизненная активность; SF⁶ — социальное функционирование; RE⁷ — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием.

Note. p — comparison with the control group. The maximum score is 100.

PF¹ — physical functioning; RP² — role functioning, due to the physical state; BP³ — pain intensity; GH⁴ — general health; VT⁵ — vital activity; SF⁶ — social functioning; RE⁷ — role functioning, due to the emotional state.

По результатам обследования на выявление инсомнологических нарушений среди пациентов контрольной и опытной групп отмечались статистически значимые нарушения сна в сравнении с группой здоровых пациентов по всем шкалам оценки качества и количества сна (табл. 3). Пациенты демонстрировали склонность к дневной сонливости, неудовлетворенность продолжительностью сна и частые ночные пробуждения, которые могут быть обусловлены болевым синдромом и симптомами ОА. Между контрольной и опытной группами статистически значимых отличий по критериям шкал сна выявлено не было.

Определяемый нами спектр костно-хрящевых метаболитов показал статистически значимые различия между здоровыми пациентами и пациентами контрольной и опытной групп (табл. 2). Наблюдалось повышение уровней КФ, КЩФ и снижение уровня Са сыворотки крови в группах метаболического фенотипа ОА (табл. 4). В опытной группе уровень Са сыворотки крови был несколько ниже контрольной группы, по остальным показателям костно-хрящевого метаболизма различий с контрольной группой не выявлено.

Таблица 3. Инсомнологические показатели шкал субъективной оценки количества и качества сна (баллы) контрольной и опытной групп**Table 3.** The scales of subjective assessment sleep (points) of the control and experimental groups

Группа	Шкала PSQI	Шкала Левина	Шкала Эпворта
Группа К	9 [7,25–10,75]	18 [17–19,5]	8,5 [8–9]
Группа О	9,5 [8,75–10] p=0,850	17 [16,75–20] p=0,716	9 [6,25–10,5] p=0,895

Примечание. p — сравнение с группой контроля.

Note. p — comparison with the control group.

Таблица 4. Исходные уровни активности ферментов и метаболитов костно-хрящевого обмена сыворотки крови контрольной и опытных групп**Table 4.** Levels initial activity enzymes and metabolites of bone and cartilage metabolism in the blood serum of the control and experimental groups

№	СОМР, нг/мл	КФ, нмоль/(с*л)	КЩФ, ммоль/л	Са, ммоль/л
Группа здоровых пациентов	1268,88 [908,05–1786,11]	336,34 [284,64–475,56]	21,47 [20,50–22,1]	2,01 [1,86–2,08]
Группа К	966,11 [890,27–1085,83]	555,51 [470,74–648,55] p=0,0012	24,53 [23,51–25,01] p=0,00056	1,58 [1,5–1,65] p=0,0021
Группа О	1153,88 [682,77–1482,5]	678,19 [495,55–747,11] p=0,0019	24,57 [22,31–25,49] p=0,0062	1,29 [1,22–1,46] p=0,00014 *p=0,013

Примечание. p — сравнение с группой здоровых пациентов; *p — сравнение с контрольной группой.

Note. p — comparison with a group of healthy patients; *p — comparison with the control group.

Следующим этапом анализа популяции метаболического фенотипа ОА (контрольная и опытная группы) было выявление корреляционных связей между исходными биохимическими показателями и результатами клинических шкал. Уровень активности фермента КФ прямо коррелировал с тяжестью ОА по альгофункциональной шкале Лекена (рис. 1) и неудовлетворительным качеством сна по шкале Эпворта (рис. 2).

По прошествии четырехнедельного курса консервативного лечения пациенты контрольной и опытной групп прошли повторное клиническое обследование с оценкой функционального состояния суставов по клиническим шкалам боли, симптомов и качества жизни. Повторно оценивались качество сна, его продолжительность и ночные пробуждения. Определяли показатели костно-хрящевого метаболизма сыворотки крови.

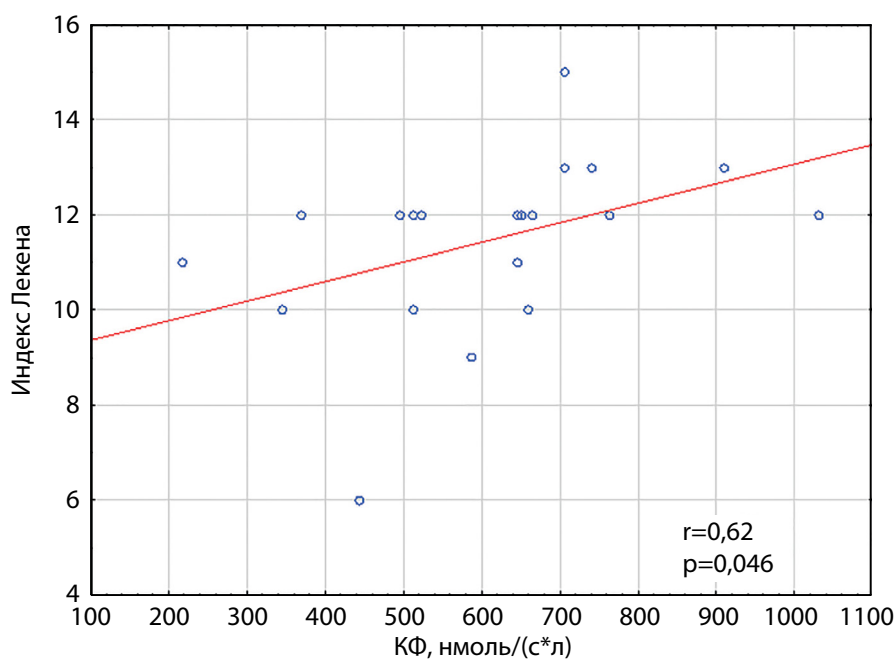


Рисунок 1. Корреляционный анализ индекса Лекена и уровня кислой фосфатазы (КФ) у больных с метаболическим фенотипом ОА (группы К и О).

Figure 1. Correlation analysis of the Leken's functional index and the level of acid phosphatase (AP) in patients with the metabolic phenotype of OA (groups K and O).

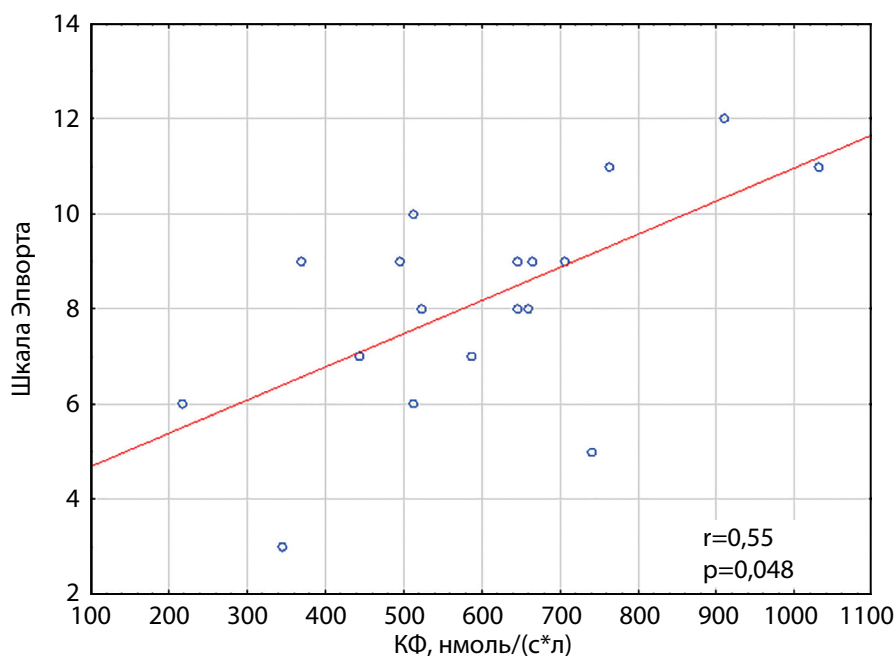


Рисунок 2. Корреляционный анализ шкалы сна Эпворта и уровня кислой фосфатазы (КФ) у больных с метаболическим фенотипом ОА (группы К и О).

Figure 2. Correlation analysis of the Epworth's sleep scale and the level of acid phosphatase (AP) in patients with the metabolic phenotype of OA (groups K and O).

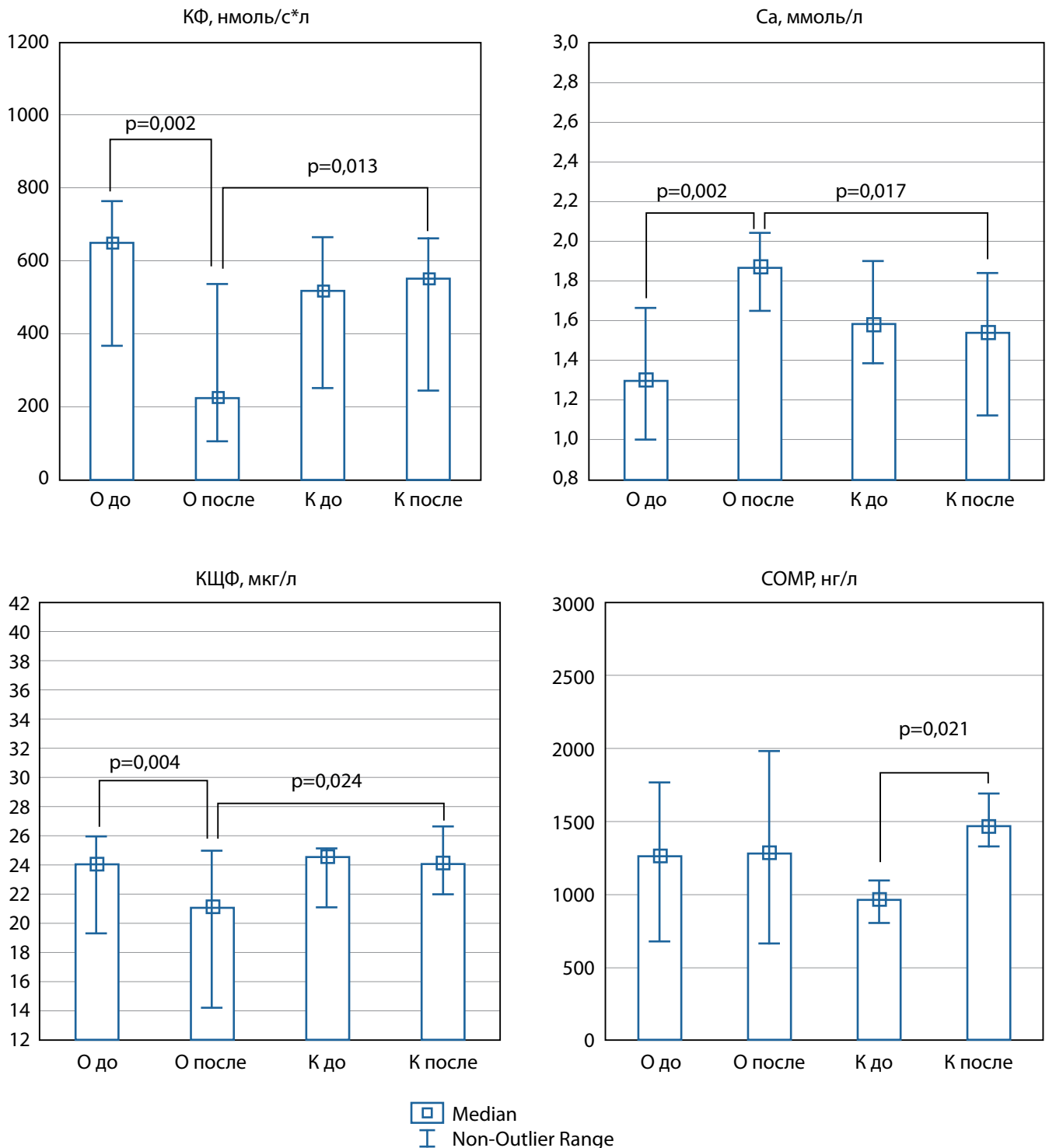


Рисунок 3. Динамика костно-хрящевых метаболитов пациентов контрольной и опытной групп.

Figure 3. Dynamics of bone and cartilage metabolites of the control and experimental groups.

Отмечена определенная динамика маркеров костной резорбции у пациентов опытной группы после лечения, что проявлялось повышением уровня Са, снижением активности КЩФ и КФ. Показатель хрящевой деструкции СОМР по окончании лечения у опытной группы не изменился (рис. 3).

У пациентов контрольной группы показатели костно-го метаболизма (КЩФ, КЩ, Са) после проведенного курса лечения не изменялись. Однако обнаружено увеличение уровня маркера хрящевой деструкции СОМР сыворотки крови.

Анализ регионально адаптированной шкалы KOOS у пациентов опытной группы, принимавшей препарат мелатонина, показал снижение тяжести клинического течения ОА по ряду критерий. Выявлено уменьшение боли (P) и симптомов (S), а уровень повседневной активности (A) и суммарный показатель качества жизни (Sum) после лечения увеличились. В контрольной группе, чья схема консервативного лечения не включала препарат мелатонина, только симптомы (S) шкалы KOOS показали умеренное снижение, тогда как изменения остальных показателей, в том числе

Таблица 5. Нормализованные показатели регионально адаптированной шкалы KOOS (баллы) после лечения

Table 5. Indicators normalized of the regionally adapted scale KOOS (points) after treatment

№	NormP		NormS		NormA		NormSum	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Группа К	63,88 [61,11–66,66]	68,05 [63,88–69,44]	55,35 [42,85–57,14]	67,85 [57,14–67,85] p=0,04	43,38 [35,29–44,11]	44,85 [41,17–47,05]	45,83 [42,85–46,42]	51,48 [46,42–52,38]
Группа О	47,22 [40,97–50,69]	56,94 [52,02–72] p=0,003	44,64 [32,14–50]	50 [34,82–62,5] p=0,008	48,52 [42,64–51,47]	54,41 [47,42–65,8] p=0,007	42,55 [37,35–46,57]	51,19 [48,51–57,1] p=0,002

Примечание. * p — сравнение внутри группы.

Note. * p — comparison within the group.

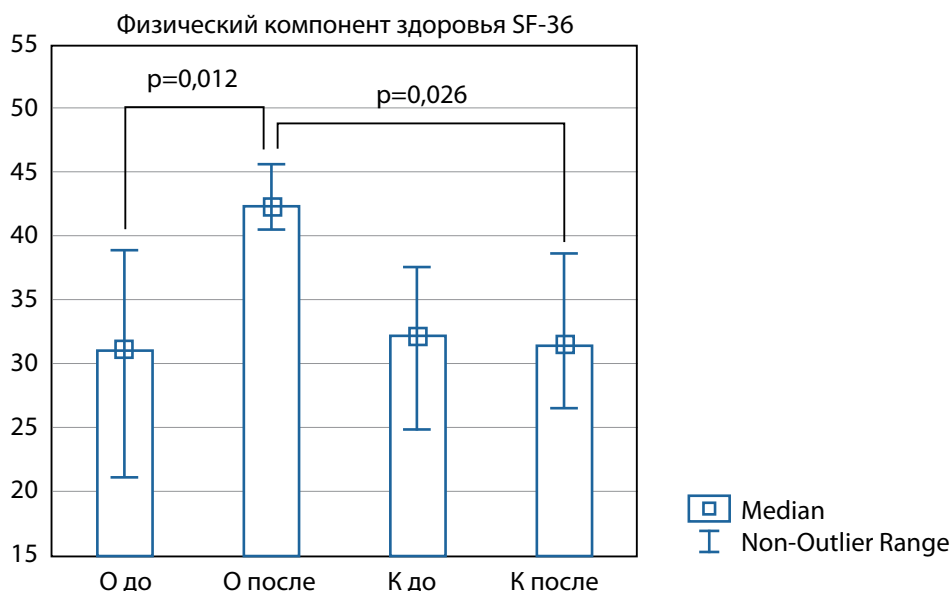


Рисунок 4. Динамика суммарного компонента физического здоровья шкалы SF-36 пациентов контрольной и опытной групп.

Figure 4. Dynamics of the total component of physical health SF-36 scale in patients of the control and experimental groups.

суммарного (NormSum), не были статистически значимыми (табл. 5).

При анализе шкалы субъективной оценки качества жизни SF-36 опытной группы суммарный показатель физического компонента здоровья (PH) после лечения увеличился как внутри группы, так и в сравнении с группой контроля, а уровень психологического компонента (MH) не претерпел изменений. В контрольной группе отмечалось увеличение показателя ментального здоровья (MH) только внутри группы ($p < 0,01$) с 38,9 [34,93–44,92] до 46,44 [43,83–54,24] балла. Показатель физического компонента здоровья

не изменился (рис. 4). Инсомнологические нарушения, которые были выявлены при скрининге у всех пациентов с метаболическим фенотипом ОА, по результатам лечения нормализовались только в опытной группе, принимавшей препарат мелатонина. Выявлены изменения показателей сна по шкале Эпворта, Левина и PSQI как внутри группы, так и в сравнении с группой контроля с уменьшением периодов дневной сонливости, ночных пробуждений и увеличением продолжительности сна. В контрольной группе проблемы с качеством и количеством сна оставались на прежнем уровне по всем трем шкалам (табл. 6).

Таблица 6. Инсомнологические показатели шкал субъективной оценки количества и качества сна (баллы) опытных групп после лечения

Table 6. The scales of subjective assessment sleep (points) of the experimental groups after treatment

№	Шкала PSQI		Шкала Левина		Шкала Эпворта	
	До	после	до	после	До	После
Группа К	9 [7,25–10,75]	9 [8–10]	18 [17–19,5]	18 [17,25–19]	8,5 [8–9]	8 [4,75–9]
Группа О	9,5 [8,75–10]	7 [5,75–8,25] p=0,009 *p=0,029	17 [16,75–20]	20,5 [19–21,25] p=0,009 *p=0,027	9 [6,25–10,5]	5,5 [2,75–6,25] p<0,01

Примечание. p — сравнение внутри группы. *p — сравнение с группой контроля.

Note. p — comparison within the group. *p — comparison with the control group.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные нами исходно повышенные уровни КФ и КЩФ контрольной и опытной групп отражают активные изменения, происходящие в костной ткани при метаболическом фенотипе ОА [13]. Наблюдалась интенсификация как процессов костной резорбции (повышение КФ), так и процессов костеобразования (повышение КЩФ, снижение Са), коррелирующие с выраженностью клинических проявлений ОА и нарушениями сна. Взаимодействие между ожирением, компонентами МС и костно-хрящевым метаболизмом является весьма сложным, а проходящие в клетках и тканях процессы в частности основаны на механизмах обратной связи [14, 15]. Воздействие жировой ткани на скелет опосредовано как механическими, так и в большей мере биохимическими факторами. Полученные результаты объясняются тем, что интенсификация костной резорбции и увеличение активности фермента КФ у пациентов с метаболическим фенотипом ОА по принципу обратной связи приводит к усилению процессов образования костной ткани, что и обуславливает повышение КЩФ сыворотки крови. Изменения в субхондральной кости и перекрестная связь с хрящевым обменом играют важную роль в развитии ОА. Некоторыми исследованиями рассматривается возможность использования СОМР в качестве маркера тяжести ОА, однако, по нашим данным, исходно уровень СОМР не различался между группами метаболического фенотипа ОА и здоровыми пациентами, что коррелирует с результатами других похожих по выборке исследований [16–18]. Поскольку в нашем исследовании принимали участие пациенты с 2–3-й стадиями ОА по Kellgren-Lawrence, то стоит упомянуть о том, что в этом случае увеличение СОМР после лечения в контрольной группе может избирательно активироваться в хондроцитах, прилегающих к поврежденным областям хряща [19]. Такие данные свидетельствуют о том, что на ранних стадиях ОА повышение СОМР является результатом деградации хряща, тогда как при более поздних стадиях активируется либо для восстановления повреждений, либо для восполнения хрящевого матрикса. Примечательным является то, что выявленное нами повышение маркеров костной резорбции у пациентов с метаболическим фенотипом ОА и их корреляции со шкалами боли согласуется с недавно опубликованными гистопатологическими особенностями субхондральной кости у пациентов с ОА, где повышенная плотность субхондральных остеокластов, ассоциировалась с болью [20]. Выявленная динамика маркеров костного метаболизма в опытной группе после лечения, по нашему мнению, указывает на некоторый остеогенный эффект мелатонина. Снижение показателей резорбции (КФ) и костеобразования (КЩФ) свидетельствует о снижении интенсивности процессов деградации костной ткани, а повышение уровня кальция как следствие увеличение его реабсорбции, что демонстрируют результаты фундаментальных исследований [21, 22]. Более выраженное уменьшение болевой чувствительности, симптомов ОА, а также увеличение повседневной активности после лечения в опытной группе позволяет говорить об анальгезирующем эффекте мелатонина, который сопровождался улучшением качества и количества сна, выявленное шкалами субъективной оценки.

В целом биохимические маркеры в сочетании с оценкой клинических шкал являются методом выбора для оценки фармакологического воздействия. Такие данные могут обеспечить связь между механизмом действия препарата и его эффективностью, оценить фенотипические различия между реагирующими и не реагирующими на терапию пациентами, а изучение метаболизма костной и хрящевой ткани при метаболическом фенотипе ОА позволит открыть новые причины и механизмы, которые внесут вклад в понимание патогенеза и персонализированное лечение ОА.

Репрезентативность выборок

Обследованы 36 пациентов. За время исследования половая принадлежность пациентов была представлена в основном женским полом, поскольку в период проведения исследования за стационарной помощью обращались преимущественно женщины. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Сопоставление с другими публикациями

Многочисленными исследованиями доказано, что с возрастом и некоторыми заболеваниями равновесие циркадной системы нарушается, а выработка мелатонина уменьшается или смещается. Девиантные циркадные ритмы и плохое качество сна связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых, метаболических и когнитивных заболеваний, сниженным качеством жизни и смертностью [23]. По результатам исследования случай-контроль с участием 351 932 взрослого в Великобритании наблюдалась значимая связь между различными типами нарушений сна и ОА во всех подгруппах пола и возраста, за исключением пациентов в возрасте >80 лет [24]. В нашем исследовании у пациентов с ОА, чей возраст соответствовал постменопаузальному периоду, также наблюдались инсомнологические расстройства, что подтверждалось несколькими шкалами субъективной оценки сна. Дискутабельным остается вопрос причинно-следственной связи между инсомнией и ОА, является ли выраженный болевой синдром причиной инсомнии, или девиация циркадных ритмов поддерживает симптомы ОА [25]. Но очевидным является то, что добавление в схему препарата мелатонина показало положительный эффект по целому ряду критериев шкал боли, сна, симптомов и качеству жизни по сравнению с контрольной группой, не включавшей в схему лечения препарат мелатонина. Здесь стоит отметить, что задачи определения мелатонина в биологических жидкостях в исследовании не стояло, однако в будущих исследованиях стоит рассмотреть такую возможность в контексте корреляций его уровня с клиническими и биохимическими показателями. Согласно ряду исследований, мелатонин оказывает osteo- и хондропротекторные эффекты в различных концентрациях и условиях его применения, однако опыт применения и биохимическая оценка эффективности в клинике дегенеративно-дистрофических заболеваний небольшой [26–28].

Клиническая значимость результатов

В исследовании изучены клинико-биохимические аспекты метаболического фенотипа ОА. У пациентов с метаболическим фенотипом ОА выявлена интенсификация

процессов костного ремоделирования, на что указывало увеличение маркеров костной резорбции и костеобразования. Чем выше уровень маркеров костной резорбции, тем больше выраженность клинического течения у пациентов с ОА, а качество сна в целом хуже. По итогу консервативного лечения в опытной группе, чья схема лечения включала препарат мелатонина, отмечалось улучшение клинического течения ОА в сравнении с группой контроля по ряду клинических параметров. Уменьшались болевой синдром и выраженность симптомов, увеличивались повседневная активность и удовлетворенность качеством жизни в целом. Наблюдалось улучшение качества сна с уменьшением периодов дневной сонливости, ночных пробуждений и увеличением продолжительности сна, а выявленная динамика маркеров костного метаболизма в опытной группе после лечения, по нашему мнению, указывает на остеогенный эффект мелатонина. В целом улучшения качества сна при хронической боли и утомляемости у пожилых людей с ОА приводят к стиханию симптомов ОА, отражающемуся на повседневной активности и повышении общей удовлетворенности качеством жизни, что позволяет рассматривать мелатонин как потенциальный компонент консервативной терапии у пациентов с метаболическим фенотипом ОА.

Ограничения исследования

Настоящие результаты следует интерпретировать с учетом определенных ограничений исследования, в частности, небольшого объема выборки и степени случайности осуществления эксперимента.

Направления дальнейших исследований

Тем не менее полученные результаты будут стимулировать дальнейшие исследования для изучения метаболизма костно-хрящевой ткани и выяснения потенциальной роли мелатонина в лечении метаболического фенотипа ОА. Кроме того, данные результаты исследования следует углубить в разрезе молекулярных особенностей регуляции метаболиз-

ма костно-хрящевой ткани и влияния мелатонина на приспособительные механизмы при метаболическом фенотипе ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с выраженными показателями клинических проявлений ОА наблюдались более активные процессы костного ремоделирования. Чем выше уровень маркеров костной резорбции у пациентов с метаболическим фенотипом ОА, тем более выражено клиническое течение, а качество сна в целом хуже. Добавление в схему лечения ОА препарата мелатонина было связано с уменьшением процессов костной резорбции, улучшением качества сна и клинического течения ОА в сравнении с группой контроля, что, в свою очередь, позволяет рассматривать мелатонин как потенциальный компонент консервативной терапии у пациентов с метаболическим фенотипом ОА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении на базе ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова», г. Рязань, Российская Федерация.

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

Участие авторов. Шодиев Д.Р. — разработка концепции исследования, сбор и обработка материала, анализ данных литературы, написание текста статьи; Звягина В.И. — утверждение концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи; Рябова М.Н. — утверждение концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи; Дмитриева М.Н. — статистическая обработка данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — №1. — С. 32-39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>
2. Comas M, Sala M, Román R, et al. Variaciones en la estimación de la prevalencia de artrosis de rodilla según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios poblacionales. *Gac Sanit*. 2010;24(1):28-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2009.06.002>
3. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):425. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1286-2>
4. Chen Z, Zhao C, Liu P, et al. Anti-apoptosis and autophagy effects of melatonin protect rat chondrocytes against oxidative stress via regulation of AMPK/Foxo3 pathways. *Cartilage*. 2021;13(S2):1041S-1053S. doi: <https://doi.org/10.1177/19476035211038748>
5. Zhou L, Chen X, Yan J, et al. Melatonin at pharmacological concentrations suppresses osteoclastogenesis via the attenuation of intracellular ROS. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3325-3337. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4127-8>
6. Aota Y, Terayama H, Saito T, Itoh M. Pinelectomy in a broiler chicken model impairs endochondral ossification and induces rapid cancellous bone loss. *Spine J*. 2013;13(11):1607-1616. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.05.017>
7. Ghareghani M, Scavo L, Arnoult D, et al. Melatonin therapy reduces the risk of osteoporosis and normalizes bone formation in multiple sclerosis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32(2):181-187. doi: <https://doi.org/10.1111/fcp.12337>
8. Chowdhury-Paulino IM, Cheng I, Valdimarsdottir UA, et al. Abstract C046: Racial and ethnic differences in the association of body mass index (BMI) and melatonin levels among men in the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(6S2):C046-C046. doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7755.DIS19-C046>
9. Будневский А.В., Резова Н.В., Кожевникова С.А. Прогностическая роль мелатонина в оценке клинического течения артериальной гипертензии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. — 2020. — Т. 8. — №4. — С. 549-554. [Budnevsky AV, Rezova NV, Kozhevnikova SA. Prognostic role of melatonin in assessment of clinical course of arterial hypertension. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(4):549-554. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23888/HMJ202084549-554>

10. Шодиев Д.Р., Звягина В.И., Рябова М.Н., Дмитриева М.Н. Влияние мелатонина на фактор дислипидемии при метаболическом фенотипе остеоартроза // *Геній ортопедіи*. — 2022. — №2. — С. 249-255. [Shodiev DR, Zvyagina VI, Ryabova MN, Dmitrieva MN. Effect of melatonin on dyslipidemia factor in metabolic osteoarthritis. *Genij Ortop*. 2022;28(2):249-255. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-249-255>
11. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483-489. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113100>
12. Бараненков А.А., Голозубов О.М., Голубев В.Г., и др. Региональная адаптация шкалы оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава KOOS // *Травматология и ортопедия России*. — 2007. — Т.43. — №1. — С.26-32. [Baranenkov AA, Golozubov OM, Golubev VG, et al. The regional adaptation of KOOS rating scale of the outcomes of knee injuries and diseases. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2007;43(1):26-32. (In Russ.)].
13. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcène A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):442-455. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23159>
14. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus — A systematic review. *Bone*. 2016;82(2):69-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.019>
15. Sharp CA, Magnusson P. Increased bone alkaline phosphatase levels do not necessarily cause hypermineralization per se. *Bone*. 2016;89(2):83-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.044>
16. Das Gupta E, Ng WR, Wong SF, et al. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: A pilot study in a Malaysian population. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184802. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184802>. Erratum in: *PLoS One*. 2017;12(12):e0190542.
17. Mündermann A, King KB, Smith RL, Andriacchi TP. Change in serum COMP concentration due to ambulatory load is not related to knee OA status. *J Orthop Res*. 2009;27(11):1408-1413. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.20908>
18. Bi X. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein with knee osteoarthritis diagnosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):262. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0959-y>
19. Koelling S, Clauditz TS, Kaste M, Miosge N. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R56. doi: <https://doi.org/10.1186/ar1922>
20. Aso K, Shahtaheri SM, Hill R, et al. Associations of symptomatic knee osteoarthritis with histopathologic features in subchondral bone. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):916-924. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40820>
21. Qiu S, Tao ZB, Tao L, Zhu Y. Melatonin induces mitochondrial apoptosis in osteoblasts by regulating the STIM1/cytosolic calcium elevation/ERK pathway. *Life Sci*. 2020;248(2):117455. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117455>
22. Igarashi-Migitaka J, Maruyama Y, Seki A, et al. Oral administration of melatonin increases plasma calcium and magnesium and improves bone metabolism in aged male mice. *Melatonin Research*. 2021(4):581-591. doi: <https://doi.org/10.32794/mr112500113>
23. Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*. 2011;34(11):1487-1492. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.1382>
24. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep*. 2014;37(4):655-663. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.3562>
25. Jacob L, Smith L, Konrad M, Kostev K. Association between sleep disorders and osteoarthritis: A case-control study of 351,932 adults in the UK. *J Sleep Res*. 2021;30(4):e13367. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.13367>
26. Frohnhofen H. Pain and sleep: A bidirectional relationship. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(8):871-874. doi: <https://doi.org/10.1007/s00391-018-01461-8>
27. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res*. 2021;163(2):105254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105254>
28. Gumeniuk O, Stanislavchuk M, Ostapchuk O. Effect of melatonin on the severity of pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Rheumatology*. 2014;53(S1):i131-i132. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu112.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Шодиев Дмитрий Рахимович, аспирант [Dmitry R. Shodiev, postgraduate student], адрес: Россия, 390005, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9 [address: 9 st. Vysokovoltnaya, 390005, Russia, Ryazan];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4530-2964>; eLibrary SPIN: 3556-4398; e-mail: shodiev.dima@yandex.ru

Звягина Валентина Ивановна, к.б.н. [Valentina I. Zvyagina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2800-5789>;
Scopus Author ID: 57189726173; eLibrary SPIN: 7553-8641; e-mail: vizvyagina@yandex.ru

Рябова Маргарита Николаевна, к.м.н. [Margarita N. Ryabova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-2567>;
eLibrary SPIN: 2077-3173; e-mail: rmn62doc@yandex.ru

Дмитриева Мария Николаевна, к.п.н. [Mariya N. Dmitrieva, PhD in pedagogy];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0915-026X>; eLibrary SPIN: 1083-9650; e-mail: dmitrm05@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шодиев Д.Р., Звягина В.И., Рябова М.Н., Дмитриева М.Н. Клинико-биохимические изменения и их коррекция у больных с метаболическим фенотипом остеоартроза и инсомнией // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 104-114. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12888>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shodiev DR, Zvyagina VI, Ryabova MN, Dmitrieva MN. Clinical and biochemical changes and their correction in patients with metabolic phenotype of osteoarthritis and insomnia. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):104-114. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12888>