

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский Университет)

д.б.н., профессор, профессор РАН Д. В. Ребриков



«01» июня 2026 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Мусаевой Ларисы Магомедовны на тему «Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.38 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.27. Ревматология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена решению актуальной проблемы современной ревматологии – совершенствованию диагностики и прогнозирования эффективности терапии ревматоидного артрита (РА) с использованием инновационных метаболомных технологий. РА остается одним из наиболее распространенных иммуновоспалительных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением суставов, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни пациентов.

Существующие клинико-лабораторные методы не всегда позволяют своевременно диагностировать заболевание на ранних стадиях и надежно прогнозировать ответ на проводимую базисную противоревматическую терапию, которая у значительной части пациентов оказывается недостаточно эффективной. В связи с этим поиск новых биомаркеров – диагностических и прогностических – является приоритетной задачей.

Метаболомика, изучающая конечные продукты обмена веществ и отражающая интегральный ответ организма на патологический процесс и терапевтическое вмешательство, представляет собой перспективное направление. Однако до настоящего времени комплексное метаболомное профилирование у пациентов с РА в российской популяции не проводилось, а влияние различных видов противоревматической терапии на спектр метаболитов оставалось малоизученным.

Таким образом, актуальность диссертационной работы определяется как фундаментальной значимостью изучения патогенетических механизмов РА, так и необходимостью выявления новых диагностических и прогностических метаболомных маркеров, что позволит персонифицировать подходы к лечению РА.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в рамках научного направления кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и соответствует приоритетным направлениям развития медицинской науки в Российской Федерации, связанным с внедрением персонализированных подходов к диагностике и лечению, использованием «омиксных» технологий, а также совершенствованием методов прогнозирования эффективности терапии у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Таким образом, исследование непосредственно связано с реализацией приоритетных направлений развития медицинской науки в Российской Федерации, ориентированных на внедрение персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. Полученные результаты имеют прямое отношение к задачам практического здравоохранения по совершенствованию ранней диагностики ревматоидного артрита, повышению эффективности противоревматической терапии за счет прогнозирования ответа на лечение и снижению частоты инвалидизации среди пациентов данной категории.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые в России проведено комплексное целевое метаболомное профилирование у пациентов с ревматоидным артритом. В ходе исследования получены следующие новые данные:

Впервые выявлена панель метаболитов, количественно отличающая пациентов с РА, ранее не получавших терапию, от здоровых добровольцев. Показано, что данная панель отражает ключевые патогенетические механизмы заболевания: системное воспаление, костно-деструктивные изменения и ангиогенез.

Установлены корреляционные взаимосвязи между уровнями метаболитов (BCAA, пролина, фенилаланина/тирозина, метаболитов кинуренинового пути, ацилкарнитинов C18-OH, C10-1, C12-1 и др.) и клинико-лабораторными показателями активности РА (DAS28-СРБ, СРБ, СОЭ), серопозитивностью (РФ, АЦЦП), а также рентгенологической стадией и функциональным классом.

Впервые проведен сравнительный анализ метаболомного профиля у пациентов с РА без терапии, на фоне базисной (БПВП) и генно-инженерной биологической терапии (ГИБП). Доказано, что на фоне проводимого лечения

уровень метаболитов системного воспаления, костно-деструктивных изменений и ангиогенеза приближается к показателям здоровых добровольцев, наиболее выражено – в группе ГИБП.

Впервые сформирована метаболомная панель потенциальных предикторов отсутствия ответа на базисную терапию метотрексатом через 6 месяцев (аспартат, глутамат, соотношение фенилаланин/тирозин, C8 и C10-1 ацилкарнитины, бетаин, диметилглицин, триптофан, хинолиновая кислота, соотношение кинуреновая/хинолиновая кислота, асимметричный диметиларгинин, уридин).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы состоит в существенном расширении представлений о патогенетических механизмах РА. На основании полученных данных углублено понимание роли метаболических нарушений (метаболизма ацилкарнитинов, триптофана, аминокислот с разветвленной цепью, аргинина) в развитии системного воспаления, ангиогенеза и прогрессировании костно-деструктивных изменений. Выявленные корреляционные связи позволяют рассматривать идентифицированные метаболиты в качестве потенциальных звеньев патогенеза.

Практическая значимость работы определяется разработкой конкретных рекомендаций для клинической практики. Предложенная панель из 85 метаболитов может быть использована для ранней диагностики РА с высокой чувствительностью (84%) и специфичностью (73%). Определены метаболиты – дополнительные маркеры серопозитивного фенотипа и активности заболевания. Предложены панели метаболитов – потенциальных предикторов ответа на противоревматическую терапию, а также предикторов риска «не-ответа» на БПВП. Это открывает возможности для персонализации лечения пациентов с РА на ранних стадиях.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования. Мусаева Л.М. лично провела скрининг, клиническое и лабораторное обследование всех 136 участников (105 пациентов с РА и 31 здорового добровольца), создала электронную базу данных, выполнила статистическую обработку с применением современных методов (PCA, OPLS-DA, ROC-анализ). Интерпретация результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены диссертантом самостоятельно. По теме диссертации автором опубликовано 14 научных работ, в том числе статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах Scopus и PubMed, в которых полноценно отражены основные результаты проведенного исследования. Текст диссертации написан лично автором, что подтверждает его определяющий вклад и соответствие работы требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Рекомендации по использованию результатов работы

Результаты диссертационного исследования целесообразно интегрировать в образовательные программы кафедры ревматологии, и терапии, а также персонализированной и трансляционной медицины медицинских вузов для подготовки студентов, ординаторов, аспирантов и слушателей программ дополнительного профессионального образования. Разработанные метаболомные панели потенциально могут быть внедрены в клиническую практику ревматологических отделений в составе комплексных диагностических алгоритмов для раннего выявления ревматоидного артрита, оценки активности заболевания, прогнозирования индивидуального ответа на БПВП и ГИБП, а также для разработки новых стратегий персонализированного лечения пациентов с ревматоидным артритом.

Количество и уровень публикаций

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных

изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и PubMed, 3 иные публикации по теме диссертационного исследования, а также 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 208 источников (17 отечественных, 191 зарубежный). Работа иллюстрирована 26 таблицами и 34 рисунками, что обеспечивает наглядность и достоверность представленных данных.

Введение содержит обоснование актуальности, формулировку цели и задач, научной новизны, теоретической и практической значимости, положений, выносимых на защиту.

Глава «Обзор литературы» представляет всесторонний обзор литературы по эпидемиологии, патогенезу, современным подходам к терапии РА и роли метаболомного профилирования. Обзор написан логично, структурировано и обосновывает необходимость проведения данного исследования.

Глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн исследования, характеристики участников (группы РА-de novo, РА-БПВП, РА-ГИБП и контроль), критерии включения/невключения, методы клинικο-лабораторного обследования и целевого метаболомного анализа (ВЭЖХ-МС/МС), а также статистические подходы, что подтверждает высокий методологический уровень работы.

Глава «Результаты исследования» содержит развернутые результаты собственного исследования, включая сравнение метаболомных профилей, корреляционный анализ, сравнение групп с разной терапией и формирование панели предикторов отсутствия ответа на БПВП. Данные подкреплены

статистически значимыми показателями.

Глава «Обсуждение» посвящена обсуждению полученных результатов в сопоставлении с данными отечественной и зарубежной литературы. Автором проанализированы возможные механизмы выявленных изменений, обсуждена роль ключевых метаболитов в патогенезе РА и как маркеров эффективности терапии.

Заключение представляет краткое резюме основных результатов с акцентом на научную новизну и практическую значимость.

Выводы четко сформулированы, логически вытекают из результатов и соответствуют поставленным задачам, подкреплены статистическими данными.

Практические рекомендации обоснованы результатами исследования и реализуемы в клинической практике.

Диссертация является завершенным самостоятельным научным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа характеризуется высокой актуальностью, научной новизной, четким дизайном и современным методологическим уровнем. К безусловным достоинствам относятся: достаточный объем выборки (136 человек), комплексный подход с использованием высокочувствительного метода целевой метаболомики и широкого спектра современных статистических методов.

В качестве замечаний можно отметить следующее (носящие рекомендательный характер и не снижающие общей ценности работы): относительно небольшой период наблюдения за пациентами, которым была назначена терапия БПВП (6 месяцев), что не позволяет оценить отдаленные результаты и стабильность достигнутого ответа; группы пациентов различались по длительности заболевания, что могло повлиять на

метаболический профиль, однако автором проведен тщательный статистический анализ с учетом этих различий; не проводилась оценка метаболического профиля в динамике у пациентов, получающих ГИБП, что могло бы дополнительно охарактеризовать влияние данной терапии.

Приведенные замечания не являются определяющими и не снижают высокого уровня выполненного диссертационного исследования, которое полностью соответствует предъявленным требованиям.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мусаевой Ларисы Магомедовны на тему «Метаболическое профилирование пациентов с ревматоидным артритом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – выявление новых метаболических маркеров для диагностики ревматоидного артрита и прогнозирования ответа на противоревматическую терапию, имеющей существенное значение для ревматологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и методическому уровню диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мусаева Лариса Магомедовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.27. Ревматология.

Настоящий отзыв на диссертационную работу Мусаевой Ларисы Магомедовны на тему «Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом» обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).
Протокол заседания №15 от «01» июня 2026 года.

Заместитель директора Института клинической медицины,
заведующий кафедрой факультетской терапии
имени академика А.И. Нестерова ИКМ

Доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни),

доцент

А.А. Клименко

Подпись доктора медицинских наук, доцента Клименко А.А. заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский Университет)

Кандидат медицинских наук,

доцент



О.М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации; Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6; Контактный телефон: +7 (495) 434-12-83; Электронная почта: rsmu@rsmu.ru