

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, 1-го заместителя  
директора Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени  
В.А. Насоновой» Зоткина Евгения Германовича  
на диссертационную работу Мусаевой Ларисы Магомедовны на тему  
«Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом»,  
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология.

### Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – это иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Большинству пациентов с РА требуется длительная, зачастую пожизненная терапия с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Международные рекомендации подчеркивают преимущества подхода «лечения до достижения цели» (treat-to-target, T2T), при котором достижение клинической ремиссии или низкой активности заболевания является ключевой задачей терапии РА. Несмотря на внедрение в широкую клиническую практику современных генно-инженерных биологических и синтетических таргетной препаратов, часть пациентов не достигает цели лечения. В литературе обсуждается перспектива персонализированной терапии РА, которая заключается в подборе оптимального лечения на основе клинического и молекулярного профиля пациента. При этом надежных биомаркеров для ранней диагностики заболевания и прогнозирования ответа на терапию пока не установлено.

Метаболомика, как одна из наиболее динамично развивающихся «омиксных» технологий, предоставляет уникальную возможность выявления новых биомаркеров, основанных на анализе конечных продуктов обмена

веществ. Метаболомное профилирование отражает биохимические последствия воспаления, иммунной активации и терапевтического вмешательства в реальном времени при РА. Однако следует отметить, что подобного рода работы немногочисленны, а отечественные работы, посвященные комплексному анализу метаболома у данной категории пациентов, практически отсутствуют.

Поиск потенциальных метаболомных биомаркеров различных фенотипов РА, а также прогнозирования ответа на лекарственную терапию определяет актуальность диссертационной работы.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Цель научного исследования аргументирована и убедительно обоснована в обзоре литературы. Задачи сформулированы четко. Дизайн исследования продуман, его этапы соответствуют поставленной цели и задачам, отвечают современным требованиям к диссертационным работам. Обоснованность выводов и практических рекомендаций работы подтверждается достаточным объемом анализируемого материала, статистической обработкой современными методами и тщательным анализом полученных результатов.

Работа выполнена в рамках одноцентрового обсервационного аналитического исследования. В исследование включены 105 пациентов с ревматоидным артритом, распределенных на 3 группы в зависимости от проводимой терапии, а также группа здоровых добровольцев.

Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России. Всем участникам исследования проведено комплексное обследование, включая таргетное метаболомное профилирование методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Полученные результаты были подвергнуты адекватной

статистической обработке с использованием современных методов анализа данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленного материала, соответствуют поставленным задачам и полностью обоснованы результатами исследования.

### **Достоверность полученных результатов и новизна исследования**

На основании проведенного Мусаевой Л.М. комплексного обследования больных с РА с верифицированным диагнозом были установлены нарушения в метаболизме аминокислот, относящихся к классам производных триптофана, аминокислот цикла трикарбоновых кислот, глутамата, холина и бетаина, аминокислот цикла оксида азота и мочевины, ацилкарнитинов. Всего было проведено количественное определение 85 метаболитов.

На следующем этапе с при расчете показателя VIP-score и построении графика S-plot была выявлена предварительная панель метаболитов (в количестве 16) плазмы крови, ответственных за патогенез de novo РА (представлена пациентами, не получавшими БПВП и ГИБП). Были установлены статистически значимые отклонения в концентрациях метаболитов между группой больных с РА, которые не получали БПВП, и контрольной группой здоровых добровольцев.

Также была установлена корреляционная связь между показателями активности, серопозитивностью, рентгенологическим прогрессированием и концентрацией метаболитов триптофана, аминокислот цикла оксида азота и мочевины, продуктами метаболизма метионина, холина и ацилкарнитинами.

В дальнейшем проводилась оценка влияния различных видов терапии на метаболомный профиль больных с РА. Так, различия преимущественно наблюдались в уровнях метаболитов, относящихся к катаболизму триптофана, длинноцепочечных и среднецепочечных ацилкарнитинов и мелатонина, в зависимости от примененных лекарственных препаратов (в том числе метотрексат).

Автору удалось установить, какие метаболиты ассоциируются с отсутствием ответа на базисную противоревматическую терапию: аминокислоты (аспартат, аспарагин, глутамин, фенилаланин и др.), ацилкарнитины, метаболиты производных холина, триптофана. Предполагается, что длинноцепочечные ацилкарнитины отражают активное системное воспаление при РА. При этом автором было показано, что у пациентов групп РА-БПВП и РА-ГИБП концентрация триптофана была статистически значимо выше в сравнении с пациентами, не получавшими терапию, что имеет патогенетическое обоснование и может свидетельствовать об эффективности терапии РА. Также следует отметить, что у пациентов на противоревматической терапии (РА-БПВП и РА-ГИБП) уровень пролина был не только статистически значимо ниже в сравнении с группой РА-de novo, но и был сопоставим с уровнем пролина у здоровых добровольцев. Полученные данные позволяют рассматривать пролин как маркер эффективности противоревматической терапии.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что Мусаева Л.М. впервые в российской практике провела комплексное исследование метаболомного профиля пациентов с ревматоидным артритом с анализом влияния различных вариантов противоревматической терапии на метаболические показатели.

В работе выявлены устойчивые метаболомные изменения у пациентов с РА по сравнению со здоровыми добровольцами, установлена взаимосвязь между отдельными метаболитами и показателями активности заболевания, а также определена панель метаболитов, ассоциированных с отсутствием ответа на терапию метотрексатом в течение 6 месяцев наблюдения.

Полученные результаты существенно расширяют представления о метаболомных изменениях при ревматоидном артрите и подтверждают перспективность применения метаболомного анализа в ревматологии.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Научная значимость работы Мусаевой Л.М. заключается в том, что автору удалось провести расширенный анализ таргетного метаболомного профилирования у пациентов ревматоидным артритом, установить закономерности, связанные с активностью заболевания и его прогрессированием.

Полученные автором научные данные свидетельствуют о том, что отдельные метаболиты могут рассматриваться в качестве потенциальных прогностических биомаркеров заболевания. Особый интерес представляют результаты метаболомного профилирования, позволяющие сделать вывод о возможности прогнозирования ответа на базисную противовоспалительную терапию, что имеет важное значение для развития персонализированного подхода к лечению пациентов с РА.

Практическая значимость исследования определяется возможностью использования выявленной таргетной панели метаболитов для прогнозирования эффективности базисной противовоспалительной терапии у пациентов с РА.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 2, 3 и 5.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

Материалы исследования изложены в 14 научных работах, в том числе в 2 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статье в издании, индексируемых в международных базах Scopus

и PubMed, 3-х иных публикациях, а также 7 публикациях в материалах международных и всероссийских научных конференций.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на крупных российских и международных научных конгрессах, посвященных проблемам ревматологии и метаболизма.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация Мусаевой Л.М. построена по традиционному плану и изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и списка литературы, включающего 17 отечественных и 191 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 34 рисунками.

В разделе «Введение» представлена актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, а также личное участие автора диссертации в работе.

Первая глава «Обзор литературы» четко структурирована, в ней представлен анализ работ, который содержит современные данные по вопросам патогенеза ревматоидного артрита, особенностям метаболических нарушений при данном заболевании, а также современным возможностям метаболического профилирования. Автор демонстрирует высокую осведомленность в отечественных и зарубежных исследованиях по изучаемой проблеме.

В главе «Материалы и методы исследования» детально охарактеризованы изучаемые группы с подробным описанием их коморбидной патологии и принимаемой лекарственной терапии. Представлены критерии включения и невключения в исследование, дано описание методов клинического, лабораторного и инструментального обследования, а также современного метода целевого метаболического профилирования с использованием высокоэффективной жидкостной

хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Для анализа полученных данных использованы корректные современные методы статистической обработки.

В третьей главе приведены и проанализированы данные, полученные в ходе диссертационной работы. Автором проведен сравнительный анализ метаболомного профиля пациентов с ревматоидным артритом и здоровых добровольцев, изучено влияние различных вариантов противоревматической терапии на метаболические показатели, а также выполнен анализ метаболитов, ассоциированных с отсутствием ответа на терапию метотрексатом. В главе представлены схемы метаболизма, отражающая значимые изменения в концентрационных уровнях метаболитов у пациентов групп РА-de novo, РА-БПВП и РА-ГИБП. Все результаты изложены логично, последовательно, хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками.

В главе «Обсуждении результатов» автор обосновывает и систематизирует наиболее значимые результаты своей диссертационной работы и сравнивает с данными международных исследований, опубликованных за последние годы. В завершении главы представлен рисунок, в котором представлены все изученные метаболиты, которые могут быть рассмотрены в качестве потенциальных биомаркеров для прогнозирования отсутствия ответа на терапию БПВП у больных РА.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и поставленным задачам. Практические рекомендации позволяют врачам в реальной клинической практике при наличии возможности определения метаболитов крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией давать прогностическую оценку эффективности противоревматической терапии.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной

работы и требованиям ГОСТ Р7.0.11-2011. В автореферате отражены актуальность исследования, цель и задачи работы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты исследования, выводы и практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, а также дан список опубликованных работ.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

К несомненным достоинствам диссертационной работы Мусаевой Л.М. следует отнести актуальность выбранной темы и ее инновационный характер, высокий методический уровень исследования, применение современных методов метаболомного анализа, достаточный объем клинического материала и качественную статистическую обработку результатов. Особого внимания заслуживает проведенный автором анализ взаимосвязи метаболических нарушений с активностью заболевания и эффективностью проводимой терапии. Также были сделаны усилия, позволившие определить таргетную панель метаболитов – потенциальных предикторов отсутствия ответа на терапию метотрексатом.

Принципиальных недостатков диссертационная работа не имеет. В порядке научной дискуссии можно отметить недостаточно подробное обсуждение влияния сопутствующей коморбидной патологии на метаболический профиль пациентов с РА.

Указанные замечания не снижают научной и практической ценности диссертации и носят дискуссионный характер.

### **Заключение**

Диссертационная работа Мусаевой Ларисы Магомедовны на тему «Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой на актуальную тему, в которой содержится решение важной научной задачи –

определение потенциальных метаболомных маркеров для прогнозирования ответа на противоревматическую терапию, имеющей существенное значение для ревматологии, что 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 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мусаева Лариса Магомедовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.27. Ревматология.

#### Официальный оппонент

1-й заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», д.м.н.

Е.Г. Зоткин

«11» июня 2026 г.

Подпись д.м.н. 1-го заместителя директора Е.Г. Зоткина «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», к.м.н.

О.А. Никитинская

«11» июня 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
"Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой"  
Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А  
Телефон: +7 (495) 109-29-10.  
E-mail: [sokrat@irramn.ru](mailto:sokrat@irramn.ru), сайт <https://rheumatolog.su/>