

На правах рукописи



Мусаева Лариса Магомедовна

Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом

3.1.27. Ревматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Меньшикова Ирина Вадимовна

Официальные оппоненты:

Зоткин Евгений Германович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», первый заместитель директора

Жиляев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, акционерное общество «Европейский медицинский центр», заместитель главного врача по лечебной работе.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «29» июня 2026 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Буланов Николай Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – это системное хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся эрозивно-деструктивным поражением суставов и ведущее к их анкилозированию, а также поражению других органов и систем [Мазуров В.И., 2021]. Целями лечения РА являются снижение выраженности болевого синдрома, замедление темпа прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациентов [Gabriel S.E. et al., 2009].

В настоящее время механизмы развития РА изучены не до конца, поэтому специфичность и чувствительность методов его диагностики недостаточно высоки, а лечение в ряде случаев малоэффективно [Pashanova O.V. et al., 2019]. Биомаркеры как индикаторы патологических процессов играют важную роль в диагностике различных заболеваний. Однако на сегодняшний день обнаружено мало клинически значимых биомаркеров для диагностики и контроля эффективности лекарственной терапии РА [Pratt A.G. et al., 2014]. Интенсивно развивающимся подходом к ранней диагностике заболеваний является эпигенетика, а именно ее составляющая – метаболомика. Метаболомика изучает конечные продукты обмена веществ в клетках организма.

Метаболомный анализ на основе масс-спектрометрии позволяет исследовать наиболее полный метаболомный профиль и его нарушения, возникающие под влиянием факторов окружающей среды, изменение экспрессии генов или активности рибонуклеиновой кислоты [Yang X.Y. et al., 2015]. С помощью метаболомного профилирования в настоящее время решается значимое количество научных и клинических задач. Поэтому изучение метаболических процессов, поиск новых маркеров и объектов терапевтического воздействия представляется новым и перспективным направлением.

Степень разработанности темы исследования

В связи с недостаточно изученным механизмом развития РА, специфичность и чувствительность методов его диагностики недостаточно высокая, а лечение не всегда эффективно и часто требует коррекции. РА не только сложно диагностировать на ранней стадии и отличить от других аутоиммунных заболеваний, поскольку лабораторные маркеры воспаления не всегда коррелируют с активностью заболевания и не всегда отражают яркую клинико-лабораторную картину, но также трудно оценить эффективность терапии и спрогнозировать ответ на лечение, в связи с чем необходим поиск новых диагностических и прогностических маркеров. В настоящее время продолжается активное изучение метаболомных изменений у пациентов с РА. Немногочисленные результаты с малой выборкой пациентов зарубежных авторов опубликованы в международных базах данных [Srivastava N.K. et al., 2018; Anderson J.R. et al., 2018; Zhou J. et al., 2016; Huffman K.M. et al., 2017; Alonso A. et al., 2016; He M. et al., 2017]. Тем не менее, учитывая гетерогенность этиологических и патофизиологических изменений при

РА, ограничение диагностики заболевания, наличие коморбидной патологии, не до конца изученное влияние противоревматической терапии и отсутствие данных метаболомного профилирования у пациентов с РА в отечественной когорте, необходимы дальнейшие научные исследования.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является определение потенциальных метаболомных маркеров для диагностики ревматоидного артрита и предикторов отсутствия ответа на противоревматическую терапию.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ метаболомного профиля пациентов с ревматоидным артритом, ранее не получавших лечение, и здоровых добровольцев.
2. Изучить взаимосвязь уровней основных циркулирующих метаболитов с диагностическими маркерами и клинико-лабораторными признаками активности ревматоидного артрита.
3. Проанализировать различия метаболомного профиля у пациентов с ревматоидным артритом, не получающих лечение, получающих терапию базисными противоревматическими препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).
4. Сформировать панель метаболитов, потенциально характеризующих отсутствие ответа на инициированную базисную противоревматическую терапию через 6 месяцев, на основании анализа взаимосвязи параметров активности и исходного метаболомного профиля.

Научная новизна

Метаболомика зарекомендовала себя как новая и перспективная наука, однако количество исследований в различных областях медицины в настоящее время ограничено. В нашей стране ранее не проводилась расширенная оценка метаболомного профиля пациентов с РА. Научная новизна данного исследования заключается в том, что впервые в России наиболее полно изучен метаболомный профиль пациентов с РА. В рамках исследования были выделены основные метаболиты, количественно отличающиеся у пациентов с РА в сравнении со здоровыми добровольцами. Впервые была проведена оценка основных метаболитов у пациентов с РА на фоне применения противоревматических препаратов различных групп, что позволило выделить значимые метаболиты в качестве потенциальных предикторов отсутствия ответа на лекарственную терапию. Полученные результаты смогут послужить основой для разработки персонализированного подхода к лечению пациентов с РА.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в углублении знаний о метаболизме основных молекул (аминокислот, жирных кислот и углеводов) при РА и их роли

в патогенезе заболевания. Выявление наиболее характерных метаболитов у пациентов с РА, в том числе в дебюте болезни, может способствовать совершенствованию ранней диагностики РА. Изменение уровней метаболитов в зависимости от активности болезни, а также на фоне лекарственной терапии препаратами разных групп может быть использовано для разработки панели потенциальных биомаркеров и прогнозирования ответа на лечение и контроля эффективности лекарственной терапии РА.

Методология и методы исследования

Основой для диссертационного исследования послужили достижения зарубежной и отечественной медицинской науки в сфере изучения РА и его диагностики, а также непосредственного влияния его терапии на звенья патогенеза. Исследовательская работа выполнена в рамках одноцентрового обсервационного аналитического исследования. До начала работы все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты на основании критериев включения/невключения были разделены на 3 группы. В первую группу «РА-*de novo*» было включено 37 пациентов, на момент включения, не получавших противоревматическую терапию, во вторую группу «РА-БПВП» было включено 35 пациентов, получавших базисную противоревматическую терапию, в третью группу «РА-ГИБП» было включено 33 пациента, которые получали генно-инженерную биологическую терапию и 31 человек был включен в группу здоровых добровольцев (контроля). Всем участникам исследования было выполнено стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в условиях ревматологического стационара, предусмотренное для РА (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.08.2023 № 401н). Диагноз РА устанавливался согласно критериям Клинических рекомендаций «Ревматоидный артрит» Ассоциации ревматологов России, утвержденных Минздравом России в 2021 году. Всем участникам группы здорового контроля было выполнено стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование с последующей консультацией терапевта. Всем участникам исследования было выполнено специальное лабораторное исследование: целевое метаболомное профилирование методом высокоэффективной жидкостной хроматографии tandemной масс-спектрометрии. После получения результатов исследований был осуществлен статистический анализ полученных данных с последующим обсуждением и обобщением. Пациентам группы «РА-*de novo*» была назначена базисная противоревматическая терапия (метотрексат) и через 6 месяцев проведено повторное клинико-лабораторное обследование для оценки эффективности терапии.

Личный вклад автора

Личный вклад исследователя, отмеченный на всех этапах проведения настоящего исследования, заключался в самостоятельном определении целей и задач исследования; поиске

источников информации и анализе отечественной и зарубежной литературы; выборе и определении объекта и предмета исследования; наборе, клиническом и специализированном обследовании всех 136 участников исследования; составлении электронной базы данных пациентов с РА и группы здоровых добровольцев с последующей статистической обработкой данных; оценке и анализе полученных результатов; формулировке настоящих практических рекомендаций и выводов научно-квалификационной работы; подготовке и оформлении результатов исследования, а также их обсуждении в научных публикациях и докладах; внедрении полученных результатов в практическую деятельность.

Положения, выносимые на защиту

1. Для метаболомного профиля пациентов с ревматоидным артритом характерно изменение концентраций следующих метаболитов по сравнению со здоровыми добровольцами: повышение концентрации всех длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16, C16-1, C18-1, C18-ОН, C18-1-ОН), снижение концентрации среднецепочечных ацилкарнитинов (C8, C10, C10-1, C10-2, C12, C14-1, C14-2, C14-ОН), повышение уровня свободного карнитина (C0), изменение концентрации короткоцепочечных ацилкарнитинов: повышение C4 и C5DC и снижение C3 и C2; изменение уровня метаболитов производных триптофана (снижение уровня триптофана и ксантуреновой кислоты, повышение уровня хинолиновой, кинуреновой и гидроксиндолуксусной кислот, кинуренина, мелатонина); повышение уровня аминокислот, связанных с циклом трикарбоновых кислот (аспарагина, пролина, фенилаланина, тирозина, гидроксипролина, общего пула ВСАА, соотношения лейцин / изолейцин, валина); повышение уровня метаболитов азотистого обмена (орнитина, асимметричного диметиларгинина, симметричного диметиларгинина, соотношения аргинин / асимметричный диметиларгинин); повышение концентрации производных метаболизма холина (бетаина, диметилглицина, холина; нейротрансмиттера аденозина). Данная панель метаболитов рассматривается в качестве потенциального комплексного диагностического биомаркера ревматоидного артрита и отражает основные патогенетические механизмы его развития: системное воспаление, костно-деструктивные изменения и ангиогенез.

2. Определены метаболомные показатели, коррелирующие с активностью заболевания и диагностическими маркерами ревматоидного артрита (РФ и АЦЦП): прямая корреляционная взаимосвязь концентрации аминокислот с разветвленной цепью с уровнем СРБ, DAS28-СРБ и АЦЦП, концентрации пролина с уровнем РФ и АЦЦП, соотношения фенилаланин / тирозин с уровнем DAS28-СРБ, РФ, АЦЦП и СОЭ, концентрации фенилаланина с уровнем СРБ, DAS28-СРБ, СОЭ и ФК, концентрации метаболитов кинуренинового пути (хинолиновая кислота, соотношение хинолиновая кислота / гидроксиндолуксусная кислота) с уровнем РФ, АЦЦП, DAS28-СРБ, концентрации длинноцепочечного ацилкарнитина C18-ОН с уровнем РФ, DAS28-

СРБ, концентраций среднепочечных ацилкарнитинов (C10-1, C12-1), короткоцепочечных (C5-DC) с уровнем СРБ, DAS28-СРБ и обратная корреляционная взаимосвязь концентрации ксантуреновой кислоты с уровнем DAS28-СРБ, концентрации общего пула индолов с уровнем DAS28-СРБ и концентрации 5-ОН-триптофана с уровнем DAS28-СРБ, РФ, АЦЦП.

3. На основании проведенного анализа метаболитов у пациентов, не получающих противоревматическую терапию, и пациентов, находящихся на базисной и/или генно-инженерной противоревматической терапии, определена панель метаболитов, характеризующая влияние проводимой терапии на метаболомный профиль: аминокислоты с разветвлённой цепью: соотношение лейцин / изолейцин, валин; пролин; метаболиты триптофана: хинолиновая и кинуриновая и ксантуреновая кислоты; холин, диметилглицин, гидроксиндолуксусная кислота, триптофан, средне- (C10-1, C14-2, C14-1) и длинноцепочечный (C18-ОН) ацилкарнитины.

4. На основании анализа взаимосвязи параметров активности и исходного метаболомного профиля плазмы крови у пациентов, не получавших противоревматическую терапию, определена панель метаболитов, характеризующая отсутствие ответа на базисную терапию метотрексатом в течение 6-ти месяцев: аспартат, глутамат, соотношение фенилаланин / тирозин, C8 и C10-1 ацилкарнитины, бетаин, диметилглицин, триптофан, хинолиновая кислота, соотношение кинуриновая кислота / хинолиновая кислота, асимметричный диметиларгинин, уридин.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология по поставленной цели, задачам и полученным результатам. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 2, 3 и 5 паспорта специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования метаболомного профиля, которые соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях, съездах, конгрессах: XVI Междисциплинарная научно-практическая конференция Московского городского научного общества терапевтов «Осенняя сессия МГНОТ: Терапевтические итоги» (г. Москва, 2023 г.), Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2023» (г. Санкт-Петербург, 2023г.), Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге –

2024» (г. Санкт-Петербург, 2024г.), IV конгресс с международным участием «Московская ревматология» (г. Москва, 2024 г.), 26-ой ревматологический конгресс Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов «APLAR 2024» (г. Сингапур, Сингапур, 2024 г.), 20-ая Ежегодная конференция Общества метабомики «Metabolomics 2024» (г. Осака, Япония, 2024 г.).

Апробация работы состоялась 11 марта 2026 года на заседании кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №15 от 11 марта 2026 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 14 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed, 3 иные публикации по результатам исследования, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 208 источников, среди которых 17 отечественных и 191 зарубежных. Для наглядности диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 34 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) выполнено наблюдательное исследование метаболомного профиля пациентов с РА без терапии, пациентов с РА с применением БПВП, пациентов с РА с применением ГИБП и здоровых добровольцев. Исследование было одобрено решением Ученого Совета и Локальным этическим Комитетом Сеченовского Университета и соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, принятой на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА. Набор пациентов в исследование проведен на базе ревматологического отделения Университетской клинической больницы №1 и кафедры госпитальной терапии №1 Сеченовского Университета с сентября 2022 г. по декабрь 2024 г. Исследование метаболомного профиля выполнено в Лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины

и биотехнологии Научно-технического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Всего в исследование включено 136 человек: 37 пациентов с РА без терапии (группа «РА-*de novo*»), 35 пациентов с РА на БПВП (группа «РА-БПВП»), 33 пациента с РА на ГИБП (группа «РА-ГИБП»), группу контроля составил 31 здоровый доброволец. Перед началом и включением в исследование потенциальному участнику, соответствующему критериям включения, было предложено подписать информированное добровольное согласие. Критерии включения в группы пациентов с РА определены согласно клиническим рекомендациям по лечению и диагностике указанным в Клинических рекомендациях «Ревматоидный артрит» МЗ РФ (2021 г.), в группе «РА-*de novo*» – отсутствие противоревматической терапии в анамнезе, в группу «РА-БПВП» – терапия БПВП (метотрексат, лефлуномид), в группу «РА-ГИБП» – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), ингибиторы ИЛ-6, анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб). Группу контроля составили здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 75 лет без признаков хронических неинфекционных заболеваний. Критерии не включения/исключения в основные группы («РА-*de novo*», «РА-БПВП», «РА-ГИБП»): начало РА в возрасте моложе 16 лет, прием глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе более 10 мг/сутки, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев, острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 3-х месяцев, нестабильная стенокардия, острые или хронические вирусные и бактериальные инфекции в стадии обострения, психические заболевания, злоупотребление алкоголем или применение наркотических веществ, беременность и лактация, отказ от участия в исследовании. Критерии не включения в группу контроля: заболевания, входящие в критерии не включения основных групп, РА, системные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника, другие воспалительные артропатии. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

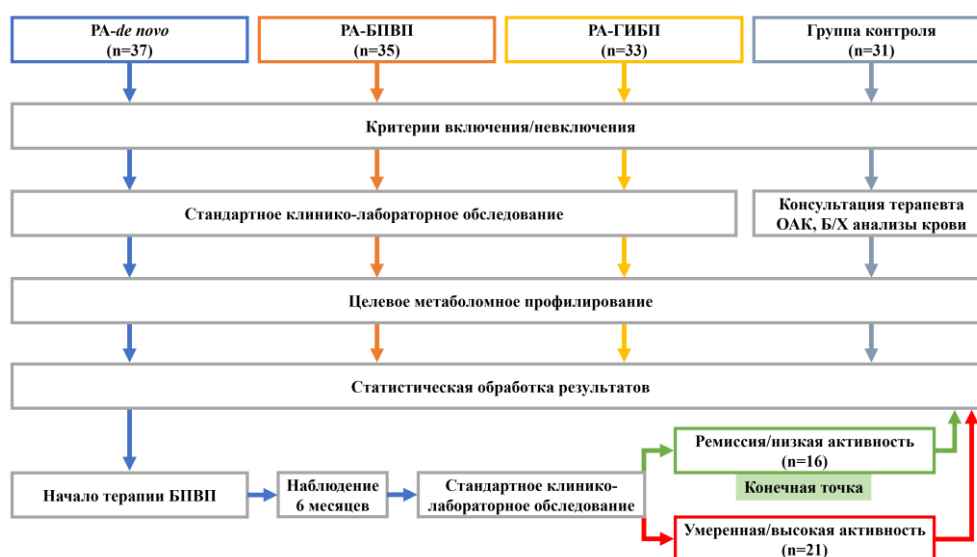


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Пациентам с РА всех трех групп проводилось исследование уровней иммунологических маркеров (РФ, АЦЦП); рентгенография суставов с оценкой рентгенологической стадии РА по Штейнброкеру и оценкой функционального класса, оценка активности заболевания, определение показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ). Всем участникам исследования выполнены общий и биохимический анализ крови, определение метаболомного профиля плазмы. Пациентам группы РА-*de novo* была инициирована терапия БПВП и через 6 месяцев проведено повторное клинико-лабораторное обследование. *Конечная точка исследования* – достижение ремиссии или низкой активности РА.

В настоящем исследовании приняли участие 105 пациентов с РА и 31 здоровый доброволец. В группу РА-*de novo* включены 37 пациентов, среди которых 12 мужчин (32,4%), медиана возраста пациентов составила 57,51 [52,63-62,40] лет, а медиана ИМТ – 26,77 [29,72-38,36] кг/м². Группа РА-БПВП представлена 35 пациентами, из которых 6 мужчин (17,1%), медиана возраста пациентов – 55,23 [51,08-59,38] лет, а медиана ИМТ 25,97 [24,37-27,57] кг/м². В группу РА-ГИБП вошли 33 пациента, из них 4 мужчины (12,1%), медиана возраста – 52,79 [47,23-58,35] лет, а медиана ИМТ – 25,8 [24,29-27,3] кг/м². В группу контроля вошел 31 здоровый доброволец, из которых 11 мужчин (35,5%), медиана возраста 41 [30,00-44,00] год, а ИМТ – 24,85 [23,16-26,53] кг/м². Больные основных групп были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ, однако пациенты основных групп были старше группы контроля. В группе пациентов РА-*de novo* лабораторная активность (СОЭ, СРБ) была статистически значимо выше, чем в группах РА-БПВП и РА-ГИБП. Во всех группах пациентов была выявлена преимущественно 2 рентгенологическая стадия заболевания и II функциональный класс. Серопозитивные по РФ и АЦЦП пациенты были преимущественно в группах РА-БПВП и РА-ГИБП. Активность заболевания по шкале DAS28-СРБ была статистически значимо ниже в группах РА-БПВП и РА-ГИБП в сравнении с группой РА-*de novo*. Основная характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики основных групп участников исследования

Показатели	Группа			Р
	РА- <i>de novo</i> (1)	РА-БПВП (2)	РА-ГИБП (3)	
Рентгенологическая стадия (0-4), Ме [IQR]	2,00 [2,00-2,00]	2,00 [2,00-3,00]	2,00 [2,00-3,00]	<0,001 p ₂₋₁ = 0,002 p ₃₋₁ = 0,001
Функциональная недостаточность (1-4), Ме [IQR]	2,00 [1,00-2,00]	2,00 [2,00-3,00]	2,00 [2,00-3,00]	0,006 p ₂₋₁ = 0,008 p ₃₋₁ = 0,031
Активность DAS28-СРБ, m±SD	4,88 (0,98)	3,89 (0,81)	3,09 (1,00)	p ₂₋₁ = 0,042 p ₃₋₁ = 0,026

Продолжение Таблицы 1

РФ+, n (%)	22 (59,5)	28 (80,0)	28 (84,8)	0,034
АЦЦП+, n (%)	21 (56,8)	30 (85,7)	31 (93,9)	<0,001 p ₁₋₂ = 0,014 p ₁₋₃ = 0,001
Ранний РА, n (%)	21 (56,8)	2 (5,7)	2 (6,1)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001

Пациенты основных групп были сопоставимы по наличию ожирения, курения, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа, остеопороза, дислипидемии, гиперурикемии, заболеваний пародонта, хронической болезни почек, однако отличались от группы контроля по наличию заболеваний пародонта, остеопороза. Характеристика лекарственной терапии пациентов с РА представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Основная лекарственная терапия в исследуемых группах пациентов

Показатели, n (%)	Группа			P
	РА- <i>de novo</i> (n=37)	РА-БПВП (n=35)	РА-ГИБП (n=33)	
Прием антигипертензивных препаратов	23 (62,2)	20 (57,1)	19 (57,6)	0,891
БПВП	–	35 (100,0)	33 (100,0)	–
– Метотрексат	–	27 (77,1)	21 (63,6)	0,290
– Лефлуномид	–	11 (31,4)	17 (51,5)	0,093
ГИБП	–	–	33 (100,0)	–
– Ритуксимаб	–	–	8 (24,2)	–
– Этанерцепт	–	–	3 (9,1)	–
– Адалимумаб	–	–	10 (30,3)	–
– Левилимаб	–	–	6 (18,2)	–
– Голимумаб	–	–	1 (3,0)	–
– Олокизумаб	–	–	4 (12,1)	–
– Тоцилизумаб	–	–	1 (3,0)	–
ГКС <5 мг/сут	3 (8,1)	9 (25,7)	7 (21,2)	0,130

Количественный целевой анализ метаболитов был выполнен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). В рамках анализа проводили количественное определение 85 метаболитов,

Статистическую обработку данных проводили с применением программы StatTech v. 3.1.6 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели представлены в виде $M \pm \delta$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25 и 75-го перцентилей, качественные данные – в виде процентного отношения.

Сравнение метаболомного профилирования пациентов с ревматоидным артритом, не принимающих терапию, и здоровых добровольцев

Изменение метаболитов у пациентов с РА по сравнению с пациентами без РА

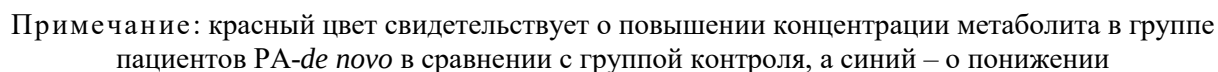


Рисунок 2 – Общая схема метаболитов, концентрационный уровень которых в плазме крови статистически значимо отличался у пациентов группы RA-*de novo* и контрольной группой

Было выявлено, что у пациентов с RA-*de novo* происходят значимые нарушения в метаболизме ацилкарнитинов. Так, свободный карнитин, коротко- и длинноцепочечные ацилкарнитины статически значимо повышались в группе пациентов RA-*de novo* в сравнении с группой контроля, в то время как среднецепочечные ацилкарнитины статистически значимо понижались. Среди производных катаболизма триптофана, преимущественно отвечающих за общее воспаление в организме, статистически значимые изменения в плазме пациентов RA-*de novo* наблюдались в уровнях метаболитов распада кинуренина (хинолиновая кислота, кинуреновая и ксантуреновая кислота) и метаболитах серотонинового пути (гидроксииндолуксусная кислота, мелатонин). Были выявлены статистически значимые различия в концентрациях АК, связанных с трикарбоновыми кислотами (аспарагин, тирозин, фенилаланин), ВСАА (лейцин, изолейцин, валин), метаболизмом глутамата (пролин, гидроксипролин), метаболизмом холина (глицин). Были установлены статистически значимые отклонения в концентрациях метаболитов, относящихся к циклу оксида азота и мочевины. Так, повышение концентрации наблюдалось в уровнях орнитина, асимметричного диметиларгинина (АДМА), симметричного диметиларгинина (СДМА). С другой стороны, наблюдалось понижение концентрации креатинина и соотношения аргинина к АДМА.

Корреляционный анализ метаболитов с клинико-лабораторными показателями

Для установления метаболитов, которые коррелируют с клиническими и лабораторными показателями степени активности РА, был проведен корреляционный анализ, в результате которого для группы пациентов RA-*de novo* были выявлены значимые корреляции между показателями активности, серопозитивности, признаками прогрессирования и метаболитами триптофана, цикла оксида азота и мочевины, АК, цикла метионина и ацилкарнитинами (Рисунки 3-7 соответственно).

Показатель	5-ОН триптофан	Индолуксусная кислота	Индолкарбоксальдегид	Кинуреновая кислота	Кинуренин	Мелатонин	Хинолиновая кислота	Ксантуреновая кислота	Кинуренин к-та / Хинол. к-та	Σ индолов	Кин/Тр	Хинол. к-та /ТИУК
СРБ	-0,14	-0,04	-0,08	-0,18	-0,01	0,14	0,29	-0,22	-0,22	-0,16	-0,02	0,08
РФ	-0,36	-0,07	0,06	-0,25	0,10	0,08	0,43	-0,10	-0,16	-0,12	0,13	0,42
DA528-СРБ	-0,35	-0,38	-0,31	-0,37	-0,44	0,31	0,32	-0,32	-0,16	-0,45	-0,35	0,08
АЦЩП	-0,51	-0,09	-0,44	-0,17	-0,05	0,44	0,59	-0,03	-0,31	-0,40	-0,30	0,49
Rg стадия	-0,01	0,12	0,03	-0,06	0,10	0,01	-0,07	0,04	-0,01	0,07	0,20	-0,05
ФК	0,11	0,17	0,03	0,10	0,06	-0,03	0,01	0,13	-0,01	0,14	0,07	-0,02
СОЭ	-0,14	0,20	-0,34	0,01	0,04	0,36	0,57	-0,07	-0,42	-0,04	0,13	0,03

Рисунок 3 – Значение коэффициентов корреляции Пирсона между клиническими и лабораторными показателями РА и метаболитами триптофана

Показатель	Ала	Асп	Асп	Глу	Гли	Гис	Фен	Про	ОН-Про	Тир	Цит	ВСАА	Фен/Тир	Гли/Сер	Глу/Гли	Асп/Асп	Лей+Иле	Вал
СРБ	0,15	0,25	0,37	0,12	0,11	0,36	0,21	0,10	0,23	0,35	-0,26	0,36	0,08	0,20	-0,24	-0,07	0,26	0,39
РФ	0,19	0,28	-0,05	-0,30	0,01	-0,06	-0,01	0,31	0,07	-0,04	-0,27	0,29	0,33	-0,35	-0,44	-0,14	0,14	0,26
DAS28-СРБ	0,25	0,36	0,32	-0,34	0,18	0,38	0,32	0,30	0,21	0,32	-0,20	0,31	0,34	0,35	-0,34	-0,20	0,30	0,47
АЦП	0,22	0,43	-0,05	-0,45	0,38	0,31	0,34	0,41	0,08	-0,47	-0,14	0,31	0,58	0,30	-0,54	-0,34	0,28	0,45
Rg стадия	0,23	0,06	0,29	0,25	0,15	0,55	0,25	0,23	0,30	0,32	-0,13	0,42	0,03	0,32	-0,27	-0,05	0,36	0,42
ФК	0,34	0,35	0,07	-0,28	0,32	0,64	0,34	0,29	0,34	0,38	-0,09	0,45	0,13	0,39	-0,24	-0,08	0,46	0,46
СОЭ	0,16	0,25	0,09	-0,01	0,33	0,37	0,66	0,42	0,26	0,36	-0,08	0,37	0,66	0,08	-0,07	-0,03	0,35	0,38

Рисунок 4 – Значение коэффициентов корреляции Пирсона между клиническими и лабораторными показателями РА и аминокислотами

Показатель	Бетанин	Холин	ДМГ	Метинин	Бетанин/Холин	Аденозин	Уридин	Риботавин
СРБ	0,22	0,31	0,45	-0,05	0,07	0,21	-0,16	-0,09
РФ	0,18	-0,01	0,08	-0,01	0,32	0,48	-0,01	-0,17
DAS28-СРБ	0,17	0,22	0,23	-0,33	0,12	0,16	-0,29	-0,10
Rg стадия	-0,02	-0,06	-0,07	-0,18	-0,08	-0,08	0,09	0,09
ФК	-0,06	-0,05	-0,01	-0,15	-0,08	-0,24	0,07	0,03
АЦП	0,62	-0,10	0,08	-0,10	0,67	0,43	-0,02	-0,05
СОЭ	0,32	0,40	0,15	-0,13	-0,06	0,36	-0,11	0,09

Рисунок 5 – Значение коэффициентов корреляции Пирсона между клиническими и лабораторными показателями РА и продуктами метаболизма метионина, холина

Показатель	C0	C5-DC	C5-ON	C8-1	C10-1	C10-2	C12	C12-1	C14	C14-1	C14-2	C14-ON	C16-1	C16-ON	C18-1	C18-2	C18-ON	C18-1-ON
СРБ	-0,17	0,40	0,27	0,25	0,37	0,20	0,21	0,40	0,20	0,26	0,02	0,26	0,33	-0,24	0,11	-0,22	-0,26	0,22
РФ	-0,12	0,26	0,37	0,25	0,13	0,14	0,12	0,21	0,12	0,21	0,14	0,10	0,11	0,17	0,19	-0,09	0,34	-0,20
DAS28-СРБ	-0,19	0,31	0,24	0,17	0,30	-0,02	0,12	0,35	0,07	0,15	0,12	0,12	0,17	-0,35	-0,06	-0,30	0,31	-0,29
АЦП	-0,25	0,08	0,25	0,19	0,07	-0,12	-0,01	0,18	-0,01	0,05	0,08	0,02	-0,01	-0,23	-0,03	-0,37	0,52	-0,49
Rg стадия	-0,17	0,33	0,14	0,30	0,30	0,41	0,25	0,30	0,13	0,29	0,22	0,30	0,27	0,18	0,19	-0,05	0,03	0,24
ФК	0,12	0,12	-0,03	0,09	0,01	0,24	-0,04	0,02	0,18	-0,02	-0,04	0,07	0,10	0,20	0,03	0,25	0,38	-0,10
СОЭ	-0,07	0,17	0,26	-0,05	0,20	0,15	0,03	0,28	0,10	0,15	-0,01	-0,05	0,17	0,01	0,02	-0,11	0,14	-0,05

Рисунок 6 – Значение коэффициентов корреляции Пирсона между клиническими и лабораторными показателями РА и ацилкарнитинами

Показатель	АДМА	Аргинин	Креатинин	Орнитин	СДМА	АДМА/СДМА	Аргинин/АДМА
СРБ	-0,05	-0,05	0,06	-0,02	-0,20	-0,34	0,04
РФ	-0,25	-0,12	-0,15	-0,01	-0,13	0,13	0,16
DAS28-СРБ	-0,10	-0,03	0,01	0,03	0,28	0,30	0,14
АЦП	-0,17	-0,07	-0,29	0,12	0,12	0,01	0,10
Rg стадия	0,03	-0,03	-0,06	0,06	0,40	0,12	-0,15
ФК	0,06	-0,05	0,01	-0,01	0,26	-0,14	-0,12
СОЭ	-0,03	0,04	0,10	0,05	-0,01	-0,17	0,05

Рисунок 7 – Значение коэффициентов корреляции Пирсона между клиническими и лабораторными показателями РА и метаболитов оксида азота

Сравнение метаболомного профиля пациентов с ревматоидным артритом, не получавших терапию, пациентов на базисной противоревматической терапии и пациентов на генно-инженерной биологической терапии

На следующем этапе было проведено сравнение результатов метаболомного профилирования образцов крови пациентов в группах РА-*de novo*, РА-БПВП и РА-ГИБП для поиска маркеров, характерных для каждого из выбранных видов терапии: уровень

среднецепочечных ацилкарнитинов (C10-1, C14-1, C14-2) в группе РА-БПВП статистически значимо выше, чем в РА-*de novo*; длинноцепочечного ацилкарнитина C18-1-ОН – статистически значимо выше в группах РА-БПВП и РА-ГИБП в сравнении с группой РА-*de novo*. При оценке уровня метаболитов триптофана было выявлено, что уровни ГИУК и хинолиновой кислоты статистически значимо ниже в группе РА-ГИБП в сравнении с группой РА-БПВП и группой РА-*de novo*; уровни триптофана и ксантуреновой кислоты – статистически значимо выше в группе РА-ГИБП и РА-БПВП в сравнении группой РА-*de novo*; кинуреновой кислоты/хинолиновой кислоты – статистически значимо выше в группе РА-ГИБП в сравнении с группой РА-БПВП. В сравнении с группой РА-*de novo* концентрация индол-3-пропионовой кислоты и мелатонина была ниже в группах РА-ГИБП и РА-БПВП, а кинуреновой кислоты – ниже в группе РА-ГИБП, однако данные тенденции не имели статистической значимости.

Установление метаболитов, характеризующих высокую вероятность отсутствия у пациента ответа на базисную терапию

У 21 пациента из 37 пациентов из группы РА-*de novo* после назначения базисной противоревматической терапии через 6 месяцев была проведена оценка ее эффективности путем оценки клинического состояния, активности заболевания по шкале DAS28-СРБ, лабораторных показателей островоспалительного ответа. Характеристика пациентов до и после терапии представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациентов, ответивших и не ответивших на терапию БПВП, до начала лечения и через 6 месяцев после инициации противоревматической терапии

Показатель	До терапии		Через 6 месяцев терапии БПВП		p
	«Ответчики» (1)	«Не-ответчики» (2)	«Ответчики» (3)	«Не-ответчики» (4)	
Возраст, лет, m±SD	56,27±16,58	56,35±16,51	56,27±16,58	54,91±11,03	0,875
Пол (мужской), n (%)	4 (26,7)	4 (23,5)	5 (22,7)	3 (15,0)	0,851
Активность DAS28-СРБ, Me [IQR]	4,80 [4,40-5,45]	3,99 [3,32-4,98]	2,60 [2,50-3,00]	5,15 [4,47-5,87]	p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001 p ₁₋₂ = 0,006
Rg-стадия (0-4), Me [IQR]	2,00 [1,50-2,00]	2,00 [2,00-3,00]	2,00 [1,00-2,00]	2,50 [2,00-3,00]	p ₁₋₃ = 0,856 p ₂₋₄ = 0,614 p ₃₋₄ = 0,002 p ₁₋₂ = 0,008

Продолжение Таблицы 3

ФК (1-4), Ме [IQR]	2,00 [1,00-2,00]	2,00 [2,00-3,00]	1,00 [1,00-2,00]	3,00 [2,00-3,00]	p ₁₋₃ = 0,727 p ₂₋₄ = 0,255 p ₁₋₂ = 0,003 p ₃₋₄ = 0,001
СРБ, мг/л Ме [IQR]	10,00 [8,30-41,00]	9,35 [3,95-25,67]	2,00 [1,10-3,00]	11,00 [7,88- 18,00]	p ₁₋₃ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
СОЭ, мм/час Ме [IQR]	30,00 [18,50-40,00]	7,00 [5,00-10,00]	16,50 [10,25-29,00]	20,50 [10,75-36,00]	p ₁₋₃ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
РФ +, абс. (%)	10 (66,7%)	16 (76,2%)	—	—	p ₁₋₂ = 0,709
АЦЦП +, абс. (%)	8 (53,3%)	16 (76,2%)	—	—	p ₁₋₂ = 0,175

Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, лабораторной активности заболевания. Активность по DAS28-СРБ была статистически значимо выше в группе пациентов, ответивших в последующем на базисную терапию. Группы были сопоставимы по рентгенологической стадии и ФК, однако в группе пациентов «не-ответчиков» была выявлена преимущественно 3 и 4 рентгенологическая стадия и II и III ФК. В группе «не-ответчиков» количество серопозитивных пациентов по РФ и АЦЦП было больше, а уровень АЦЦП был статистически значимо выше относительно группы «не-ответчиков». При сравнении пациентов данных групп в динамике через 6 месяцев удалось выявить, что уровень активности по DAS28-СРБ был статистически значимо выше в группе «не-ответчиков», а при оценке рентгенологической стадии и ФК была выявлена тенденция к прогрессированию ФК и рентгенологической стадии в группе больных, не ответивших на лечение.

С помощью метода главных компонент с достоверной оценкой показателя VIP-score (Variable Importance in Projection) нам удалось создать метаболомную панель предикторов потенциального отсутствия ответа на базисную противоревматическую терапию, представленную аминокислотами, ацилкарнитинами, метаболитами производных холина, триптофана (Таблица 4).

Таблица 4 – Метаболомные маркеры, характеризующие отсутствие ответа на базисную противоревматическую терапию

Метаболиты	Направление изменения в группе без ответа	VIP-score
<i>Метаболизм аминокислот</i>		
Аспартат	повышение	1,79
Аспарагин	понижение	0,69
Аспартат /Аспарагин	повышение	1,42
Глутамат	повышение	1,67
Глутамат /глутамин	повышение	1,51
Фенилаланин / тирозин	повышение	1,75
<i>Метаболизм ацилкарнитинов</i>		
C6-DC	понижение	0,56
C8 карнитин	понижение	0,96
C8-1 карнитин	понижение	1,25
C10-1 карнитин	понижение	0,96
<i>Метаболизм холина</i>		
Бетаин	понижение	1,03
ДМГ	повышение	1,73
Бетаин/ Холин	понижение	0,87
ТМАО	повышение	1,26
<i>Метаболизм триптофана</i>		
Триптофан	понижение	0,99
Хинолиновая кислота / ГИУК	понижение	1,14
Хинолиновая кислота	повышение	2,01
Кинуреновая кислота/ Хинолиновая кислота	понижение	1,56
Серотонин	повышение	1,45
<i>Другие метаболиты</i>		
АДМА	повышение	1,28
Креатинин	повышение	1,72
Уридин	понижение	1,96

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление новых «омиксных» технологий в медицине дает возможность поиска новых диагностических и прогностических маркеров различных заболеваний, в том числе и ревматоидного артрита. Метаболомный анализ открывает новые горизонты в понимании патофизиологических процессов, связанных с развитием и лечением РА, позволяя взглянуть на молекулярные механизмы этих явлений. Выявленные с помощью метаболомного анализа биомаркеры могут представлять собой молекулы, ответственные в организме за патофизиологические пути. В ходе настоящего исследования впервые в России проведен полный анализ метаболомного профиля у пациентов с ревматоидным артритом в сравнении со

здоровыми добровольцами. Пациенты с РА были разделены на 3 группы в зависимости от применения лекарственной терапии. В результате проведенного исследования при сравнении пациентов с РА и здоровых добровольцев были выявлены различия концентрационных уровней ацилкарнитинов; аминокислот, производных цикла оксида азота и мочевины, метаболитов триптофанового цикла, холина и нейротрансмиттера аденозина. Полученная метаболомная панель открывает перспективы ранней диагностики и прогнозирования развития РА.

На основании метаболомного профиля пациентов, находящихся на разных этапах лечения, были выявлены изменения в концентрациях в плазме крови аминокислот валина, лейцина/изолейцина, пролина, фенилаланина, гидроксипролина; аспарагина, тирозина; метаболитов производных путей катаболизма триптофана (триптофана, хинолиновой кислоты, кинуреновой и ксантуреновой кислоты, ГИУК), холина, диметилглицина, аденозина, средне- и длинноцепочных ацилкарнитинов.

При анализе данных мировой литературы и настоящего исследования проанализированные метаболиты были разделены согласно их патофизиологическому значению. Наибольшую роль в патогенезе системного воспаления в рамках РА была выявлена у аминокислот с разветвленной цепью, пролина, метаболитов триптофана (хинолиновой кислоты, кинуренина), фенилаланина и тирозина, длинноцепочечного C18-ОН ацилкарнитина. Дисбаланс пролина, гидроксипролина, кинуренина, ВСАА и аденозина может быть потенциальным маркером прогрессирования костно-деструктивных изменений, кроме того, пролин, ВСАА, метаболиты цикла мочевины (орнитин, АДМА) и ароматические аминокислоты фенилаланин и тирозин принимают участие в ангиогенезе, в условиях гипоксии активируя фактор роста эндотелия сосудов, который является ключевым регулятором неоангиогенеза [Elshabrawy H.A. et al., 2015].

В рамках следующего этапа исследования удалось выявить взаимосвязь основных значимых метаболитов с активностью заболевания, уровнем РФ и АЦЦП, а именно концентрации аминокислот с разветвленной цепью, пролина, соотношения фенилаланин/тирозин, фенилаланина, метаболитов кинуренинового пути (хинолиновая кислота, соотношение хинолиновая кислота/ГИУК, длинноцепочечного ацилкарнитина C18-ОН, среднецепочечных ацилкарнитинов (C10-1, C12-1). Очевидно, эти метаболиты могут являться дополнительными маркерами серопозитивного фенотипа РА и маркерами активности заболевания.

При сравнении групп пациентов, принимающих БПВП, ГИБП и не принимающих противоревматическую терапию, были выявлены значимые метаболиты, которые близки к уровню здорового контроля на фоне применения противоревматической терапии и тем самым могут выполнять роль потенциальных биомаркеров эффективности терапии: аминокислоты с

разветвлённой цепью: соотношение лейцин/изолейцин, валин; пролин; метаболиты триптофана: хинолиновая, ксантуреновая кислота, холин, диметилглицин, ГИУК, триптофан, длинноцепочечный ацилкарнитин C18-ОН. При детальном рассмотрении влияния различных видов терапии на метаболомный профиль крови пациентов, в ряде метаболитов в группе пациентов на ГИБП наблюдалось изменение концентрации, соответствующее уровню здоровых добровольцев. К таким метаболитам относились триптофан, ксантуреновая кислота, ВСАА и пролин.

У 21 пациента из группы RA-*de novo*, не ответивших на базисную противоревматическую терапию через 6 месяцев, были определены метаболиты исходного метаболомного профиля плазмы крови, которые могут служить потенциальными предикторами «не-ответа» БПВП: аспартат, глутамат, соотношение фенилаланин / тирозин, октаноилкарнитин, деценоилкарнитин, бетаин, диметилглицин, триптофан, хинолиновая кислота, соотношение кинуреновая кислота / хинолиновая кислота, асимметричный диметиларгинин, уридин.

Выявленные изменения в концентрационных уровнях метаболитов и, в целом, в метаболитических путях рассматриваемых групп пациентов в дальнейшем могут быть использованы для персонализации противоревматической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены метаболиты, отражающие системное воспаление (метаболиты триптофана, аминокислоты с боковой разветвлённой цепью, метаболиты глутамата (пролин и гидроксипролин), ароматические аминокислоты и длинноцепочечные ацилкарнитины); костно-деструктивные изменения (метаболиты триптофана, аминокислоты с боковой разветвлённой цепью, метаболиты глутамата (пролин и гидроксипролин) и нейтротрансмиттер аденозин); активацию ангиогенеза (аминокислоты с боковой разветвлённой цепью, метаболиты цикла мочевины и ароматические аминокислоты и метаболиты глутамата (пролин и гидроксипролин) при сравнительном анализе метаболомного профиля пациентов с РА, не принимающих противоревматическую терапию, и здоровых добровольцев.

2. Установлена прямая корреляционная связь умеренной силы метаболитов системного воспаления, а также прямая взаимосвязь слабой силы костно-деструктивных изменений с клинико-лабораторными показателями активности заболевания (DAS28-СРБ, СОЭ, СРБ). Выявлена прямая корреляция умеренной силы метаболитов ангиогенеза и костно-деструктивных изменений с диагностическими маркерами ревматоидного артрита (РФ и АЦЦП), также определена прямая корреляционная связь умеренной силы метаболитов ангиогенеза и прямая сильная взаимосвязь хронического болевого синдрома с признаками прогрессирования ревматоидного артрита (рентгенологической стадией и функциональным классом).

3. Установлено, что метаболиты системного воспаления, костно-деструктивных изменений, активации ангиогенеза при сравнении метаболомных профилей плазмы крови пациентов с ревматоидным артритом без терапии и на базисной и/или генно-инженерной биологической терапии наиболее выражены у пациентов с ревматоидным артритом, не принимающих противоревматическую терапию, а на фоне проводимой терапии уровень данных метаболитов приближается к показателям здоровых добровольцев, наиболее значимо в группе пациентов, принимающих генно-инженерную биологическую терапию, что потенциально характеризует эффективность проводимой терапии.

4. Сформирована маркерная панель, которая прогнозирует отсутствие ответа на базисную противоревматическую терапию через 6 месяцев у пациентов с ревматоидным артритом на основании анализа взаимосвязи параметров активности и исходного метаболомного профиля: аспартат, глутамат, соотношение фенилаланин / тирозин, октаноилкарнитин, деценоилкарнитин, бетаин, диметилглицин, триптофан, хинолиновая кислота, соотношение кинуреновая кислота / хинолиновая кислота, асимметричный диметиларгинин, уридин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определен набор метаболитов, рекомендуемый для разработки диагностической панели ревматоидного артрита; длинно- и среднецепочечные ацилкарнитины, свободный карнитин, метаболиты производных триптофана, аминокислоты, связанные с циклом трикарбоновых кислот, метаболиты азотистого обмена, производные метаболизма холина и нейротрансмиттер аденозина. Данная панель может быть использована для прогнозирования развития ревматоидного артрита с высокой степенью надежности (чувствительность 84%; специфичность 73%).

2. В качестве дополнительного маркера серопозитивного фенотипа ревматоидного артрита рекомендована панель метаболитов, включающая определение уровня ароматических аминокислот, метаболитов триптофана и аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин)

3. Определение уровней метаболитов мелатонина, хинолиновой и ксантуреновой кислот, аспарагина, аминокислот с разветвленной цепью и тирозина, фенилаланина рекомендовано в качестве дополнительных маркеров активности ревматоидного артрита.

4. Предложена панель метаболитов – потенциальных предикторов ответа на противоревматическую терапию: аминокислоты с разветвленной цепью, метаболиты триптофана и глутамата и длинноцепочечный C18-ОН ацилкарнитин.

5. Аспартат, глутамат, соотношение фенилаланин / тирозин, октаноилкарнитин, деценоилкарнитин, бетаин, диметилглицин, триптофан, хинолиновая кислота, соотношение

кинуреновая кислота / хинолиновая кислота, асимметричный диметиларгинин, уридин рекомендованы в качестве предикторов риска «не ответа» на базисную противоревматическую терапию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Компрессионная миелопатия на фоне гнойных осложнений вследствие нерационального использования стероидной терапии / **Л.М. Мусаева**, Ю.А. Прокофьева, Ю.В. Пак, И.В. Меньшикова // Боткинские чтения : Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 173.
2. Опыт успешного переключения между ингибиторами рецептора интерлейкина 6 у пациентки с ревматоидным артритом и вторичным амилоидозом / Ю.А. Прокофьева, **Л.М. Мусаева**, И.В. Меньшикова, А.И. Шилина // Боткинские чтения : Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 215.
3. Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом (пилотное исследование) / **Л.М. Мусаева**, И.В. Меньшикова, К.М. Шестакова // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2023 : Всероссийский конгресс с международным участием. Сборник тезисов, Санкт-Петербург, 19-20 октября 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 109-111.
4. Роль своевременного контроля эффективности терапии ревматоидного артрита / **Л.М. Мусаева**, Ю.А. Прокофьева, И.В. Меньшикова, А.Э. Расулова // **Consilium Medicum**. – 2023. – Т. 25. – №11. – С. 791-795.
5. Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом (пилотное исследование) / **Л.М. Мусаева**, И.В. Меньшикова, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова // **Клинический разбор в общей медицине**. – 2024. – Т.5. – №4. – С. 76-82. [Scopus]
6. Метаболомные изменения при ревматоидном артрите: фокус на генно-инженерную биологическую терапию / **Л.М. Мусаева**, И.В. Меньшикова, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова // **Клинический разбор в общей медицине**. – 2024. – Т.5. – №11. – С. 62-69. [Scopus]
7. Metabolomic profiling of multiple myeloma and rheumatoid arthritis: A new insight into therapeutic efficacy evaluation / P. Markin, S. Sokolova, **L. Musaeva** [et al.] // Proceedings of the 20th Annual Conference of the Metabolomics Society "Metabolomics 2024". – Osaka, Japan: Metabolomics Society, 2024. – P. 159.

8. Metabolomic profiling in patients with rheumatoid arthritis in Russia: A pilot study / **L. Musaeva**, A. Zagrebneva, S. Appolonova [et al.] // International journal of rheumatic diseases. – 2024. – Vol. 27(S3). – P. e15346.

9. Метаболиты аргинина как возможные биомаркеры активности и прогрессирования ревматоидного артрита / **Л.М. Мусаева**, А.И. Загребнева, С.А. Апполонова [и др.] // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2024: Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 17-18 октября 2024 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2024. – С. 130-131.

10. Evaluating treatment responsiveness in rheumatoid arthritis through predictive metabolomic profiling: A systematic review of studies examining methotrexate, TNF, and IL-6 inhibitors as therapeutic interventions / **L.M. Musaeva**, K.M. Shestakova, S.N. Baskhanova, V.G. Varzieva, A. Brito, I. Menshikova, S.A. Appolonova // **Clinical rheumatology**. – 2025. – Vol. 44(3). – P. 923-952.

11. Сравнительный анализ содержания триптофана и его метаболитов у пациентов с ревматоидным артритом и здоровых добровольцев / **Л.М. Мусаева**, И.В. Меньшикова, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова, Ю.Н. Беленков // **Пульс**. – 2025. – Т.27. – №8. – С. 82–88.

12. Клинический случай дифференциальной диагностики полостных образований легких при ревматоидном артрите / Е. А. Зурилин, Н. А. Николаева, О. О. Воронкова, **Л. М. Мусаева**, Е. А. Коган, Е. Ф. Рогова, И. В. Меньшикова, М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков // Пульмонология. – 2025. – Т. 35 – № 4. – С. 597–602.

13. Метаболомные предикторы отсутствия ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом / **Л. М. Мусаева**, А. И. Загребнева, К. М. Шестакова [и др.] // Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2025». – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2025. – С. 163-164.

14. Метаболомные предикторы отсутствия ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом / **Л.М. Мусаева**, И.В. Меньшикова, С.А. Апполонова, К.М. Шестакова // **Медицинский алфавит**. – 2025. – Т.27. – №32. – С. 49–54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА – ароматические аминокислоты

АК – аминокислоты

АГ – артериальная гипертензия

Ала – аланин

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АДФ – аденозиндифосфат

АС – анкилозирующий спондилит

Асп – аспарагиновая кислота	Про – пролин
АСТ – аспартатаминотрансфераза	РА – ревматоидный артрит
АТФ – аденозинтрифосфат	РФ – ревматоидный фактор
Ацетил-КоА – ацетилкафермент А	ФК-функциональный класс
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду	5-ОН триптофан – 5-гидрокситриптофан
БПВП – базисные противовоспалительные препараты	BCAA – Branched Chain Aminoacids, аминокислоты с разветвленной боковой цепью
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография	DAS28 – The Disease Activity Score 28, индекс активности РА, включающий 28 суставов
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты	HLA – human leucocyte antigen, лейкоцитарный антиген человека
ГИУК – гидроксииндолуксусная кислота	М – средние арифметические
Гис – гистидин	Me – Медиана
Гли – глицин	OPLS-DA – дискриминантный ортогональный анализ
Глу – глутаминовая кислота	PCA – метод главных компонент
Глн – глутамин	Q – квантили
ГКС – глюкокортикостероиды	SD – стандартные отклонения
ГХ – газовая хроматография	C0 – свободный карнитин
ЖК – жирные кислоты	C3 – пропионилкарнитин
ЖХ – жидкостная хроматография	C4 – бутилкарнитин
ЗК – здоровый контроль	C5DC – глутарилкарнитин
ИЛ – интерлейкин	C8 – октаноилкарнитин
ИМТ-индекс массы тела	C10 – деканоилкарнитин
ИФН – интерферон	C10-1 – деценоилкарнитин
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	C10-2 – декадиеноноилкарнитин
ОА – остеоартрит	C12 – додеканоилкарнитин
Орн – орнитин	

C14-1 – тетрадеценилкарнитин

C14-2 – тетрадекадиеноилкарнитин

C14-ОН – 3-
тетрагексадекадиеноилкарнитин

C16 – гексадеканоилкарнитин

C18:2 – линолеилкарнитин

C18-ОН – 3-гидроксиоктадуценоилкарнитин

C18-1-ОН – 3-
гидроксиктадеценилкарнитин

СД – сахарный диабет

СДМА – симметричный диметиларгинин

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

Тир – Тирозин

Три – триптофан

Фен – фенилаланин

ФНО – фактор некроза опухоли

ХБП – хроническая болезнь почек