

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заместителя главного врача по лечебной работы АО «Европейский медицинский центр» Жилиева Евгения Валерьевича 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

Персонализация лечения, то есть назначение терапии на основании анализа индивидуальных показателей пациента, в настоящее время рассматривается как наиболее перспективный путь повышения его эффективности и безопасности. Ревматоидный артрит следует отнести к заболеваниям, где потребность в индивидуализации терапии особенно высока. Во-первых, количество доступных базисных препаратов (включая таргетные синтетические и генно-инженерные биологические) уже превысило 20, что превращает назначение или смену терапии в каждом конкретном случае в сложную задачу. Во-вторых, для этой болезни характерно достаточно длительное время между назначением лечения и клиническим ответом (до 3-6 мес.), поэтому выбор препарата путем перебора может затянуться на неопределенный срок.

Попытки использовать для персонализации терапии различные биомаркеры (клинические, биохимические, иммунологические, генетические метаболические) активно осуществляются на протяжении последних двух десятилетий и в целом не могут считаться совсем бесплодными. Удалось обнаружить несколько показателей, потенциально пригодных для выбора генно-инженерных биологических препаратов (курение, эрозивный характер артрита, высокие уровни ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, 158 V/F полиморфизм гена Fc- $\gamma$ -рецептора IIIA). Развитием идеи поиска биомаркеров стала разработка прогностических моделей и систем поддержки врачебных решений, основанных на

использовании большого количества биомаркеров, относительно слабо связанных с эффективностью/безопасностью препарата. Некоторые из таких систем нашли определенное практическое применение, однако их точность пока далека от идеала.

Расширение технических возможностей делает доступным все новые множества биомаркеров. Метаболомные показатели представляются с этой точки зрения также весьма перспективными, так как отражают связанные с патогенезом заболевания воспалительные, катаболические и репаративные процессы в организме пациента. С этой точки зрения исследование Мусаевой Л.М. следует считать актуальным и практически значимым.

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

Диссертация представляет собой совокупность двух тесно связанных наблюдательных исследований: одномоментного (поперечного), включившего 105 пациентов с ревматоидным артритом и 31 здорового добровольца, и когортного исследования продолжительностью 6 мес., включившего 21 пациента с ревматоидным артритом, впервые начавших базисное лечение РА. Оба исследования имеют ясный дизайн, хорошо описанные критерия включения и невключения.

Статистический анализ проведен с использованием стандартных современных инструментов для обработки многомерных данных, включая технологию OPLS-DA (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis/ Ортогональный метод проекций на скрытые структуры с дискриминантным анализом). Выводы диссертации вытекают из полученных данных и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основываются на результатах анализа полученных результатов.

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

Полученные результаты следует считать достоверными ввиду достаточного объема клинического материала, высокого методологического качества проведенных исследований, получения данных с использованием

современного, точного и хорошо верифицированного лабораторного метода и адекватности использованных средств анализа полученных данных..

К элементам научной новизны работы Мусаевой Л.М. следует отнести получение данных о состоянии клеточного метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом с учетом проводимой терапии, выделение показателей, связанных с заболеванием, а также данные об изменении метаболомных показателей в процессе лечения метотрексатом.

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

Теоретическая значимость работы состоит в углублении представлений о метаболических изменениях связанных с патогенезом ревматоидного артрита. Исследование выявило роль дисбаланса ацилкарнитинов в окислении жирных кислот, активации кинуренинового пути катаболизма триптофана и изменений пула аминокислот в связи с развитием заболевания.

Практическая значимость заключается в выделении ряда метаболомных показателей, потенциально полезных для диагностики ревматоидного артрита, а также для прогнозирования ответа на генно-инженерную терапию. Полученные результаты в ходе диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ревматологического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология. Направления исследований (пункты паспорта специальности): № 2, № 3 и № 5.

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

По результатам исследования опубликовано 14 научных работ, что является достаточным для кандидатской диссертации. Из них 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК, 2 статьи в изданиях,

индексируемых в международных базах Scopus и PubMed, а также 7 публикаций в материалах международных и всероссийских научных конференций.

Представление ключевых положений исследования состоялось на ведущих российских (Всероссийский конгресс «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге», конгресс «Московская ревматология») и международных конференциях (конгресс APLAR 2024 в Сингапуре, конференция «Metabolomics 2024» в Японии).

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

Диссертация изложена на 142 страницах, построена по традиционному плану и включает введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, обсуждение результатов), выводы, практические рекомендации и список литературы из 208 источников. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 34 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также методология и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы детально проанализированы современные представления об эпидемиологии и патогенезе ревматоидного артрита, стратегии его лечения, а также общие принципы метаболомики и фармакометаболомики. Приводятся данные о выявленных связях между патогенезом ревматоидного артрита и метаболическими изменениями. Автор, в частности, приводит сводные таблицы основных метаболомных исследований у пациентов с ревматоидным артритом. Обзор написан на высоком теоретическом уровне.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит характеристику дизайна работы, подробно описаны протокол, критерии включения и невключения в группы, дана тщательная клиничко-лабораторная характеристика всех 136 участников, представлено подробное описание технологии целевого метаболомного профилирования методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной

масс-спектрометрией, а также статистического анализа с использованием современных параметрических и непараметрических методов, мультивариантного анализа (включая метод главных компонент и метод OPLS-DA).

Глава «Результаты собственных исследований» является самой объемной и содержательной. Она структурирована в соответствии с поставленными задачами.

В ней представлен детальный сравнительный анализ метаболомного профиля пациентов группы ревматоидного артрита, ранее не получавших таргетной тарпии и здоровых добровольцев, выявивший значительные различия в уровнях ацилкарнитинов, аминокислот и их производных. В рамках анализа OPLS-DA выделены наиболее характерные показатели.

В рамках корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между изучавшимися метаболитами и ключевыми клинико-лабораторными показателями (DAS28-СРБ, РФ, АЦЦП). Сравнение метаболомных профилей, пациентов, получающих различные варианты лечения (пациенты без лечения, традиционная базисная терапия, генноинженерная биологическая терапия) позволило выделить метаболиты, которые могут отражать влияние лечения метаболомный профиль. На ограниченной когорте пациентов выделена панель из 12 метаболитов, потенциально полезных для прогнозирования ответа на лечение метотрексатом.

Глава «Обсуждение результатов» включает сопоставление полученных данных данными современной мировой литературы. Автор интерпретирует найденные изменения в метаболизме ацилкарнитинов, триптофана, аргинина, холина и аминокислот с позиций патофизиологии ревматоидного артрита, связывая их с системным воспалением, активацией ангиогенеза и костно-деструктивными изменениями.

В заключении обобщены основные итоги диссертационной работы и сформирован логический фундамент для формулирования выводов. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, базируются на полученном фактическом материале и представляются обоснованными. Практические рекомендации конкретны и имеют очевидную клиническую направленность.

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

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования, его основные положения, выводы и практические рекомендации. По структуре и оформлению он соответствует установленным требованиям.

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

К несомненным достоинствам диссертации Мусаевой Л.М. следует отнести ее актуальность, высокое методологическое качество проведения исследования, обширность включенного материала. Работа написана строгим научным языком, хорошо структурирована и иллюстрирована.

Принципиальных замечаний, способных повлиять на общую высокую положительную оценку работы, нет. Среди ограничений, можно отметить, что группа здоровых добровольцев в данном одноцентровом исследовании была значимо младше основных сравниваемых групп, что могло быть причиной части выявленных различий в метаболических профилях. Приведенные диаграммы, характеризующие результаты мультивариантного анализа, не сопровождаются подрисуночными подписями и достаточными пояснениями в тексте, а в ряде случаев имеют трудноинтерпретируемое обозначение осей, что снижает их ценность, как иллюстраций.

Данные замечания ни в коей мере не снижают научной и практической ценности выполненной работы.

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Мусаевой Ларисы Магомедовны на тему «Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – определение потенциальных метаболомных маркеров для диагностики ревматоидного артрита и предикторов 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**

Заместитель главного врача по лечебной работе

АО «Европейский медицинский центр»,

доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология),

профессор

 **Жиляев Е.В.**  


«05» 06 2026 г.

Акционерное общество

«Европейский медицинский центр»

адрес: 129090, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35

Телефон: +7 (495) 933-66-55. E-mail: info@emcmos.ru