

- Strang K.H., Croft C.L., Sorrentino Z.A. Distinct differences in prion-like seeding and aggregation between Tau protein variants provide mechanistic insights into tauopathies. *Journal of Biological Chemistry*. 2018; 293 (7): 2408–2421.
- Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Кортикобазальный синдром как фенотипическое проявление различных нейродегенеративных заболеваний: описание серии случаев. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16 (1): 64–70.
- Shpiilyukova Yu.A., Fedotova E. Yu., Illarioshkin S.N. Corticobasal syndrome as a phenotypic manifestation of various neurodegenerative diseases: description of a case series. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(1): 64–70. (In Russ.).
- Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80 (5): 496–503.
- Togasaki D.M., Tanner C.M. Epidemiologic aspects / In: *Corticobasal degeneration and related disorders*. Philadelphia, 2000. P. 53–60.
- Arienti F., Lazzeri G., Vizziello M. et al. Unravelling genetic factors underlying corticobasal syndrome: a systematic review. *Cells*. 2021; 10 (1): 171.
- Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю. Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (2): 33–38.
- Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Petrova A. Yu. Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018; 12 (2): 33–38. (In Russ.).
- Im S.Y., Kim Y.E., Kim Y.J. (2015). Genetics of Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Movement Disorders*. 8 (3): 122–129.
- Boxer A.L., Yu J.-T. Golbe Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. 2017; 16 (7): 552–563.
- Höglinger G.U., Litvan I. Mendonca Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2021; 20 (3): 182–192.

Статья поступила / Received 29.09.2025
Получена после рецензирования / Revised 07.10.2025
Принята в печать / Accepted 08.11.2025

Сведения об авторах

Остапчук Екатерина Сергеевна, к.м.н., зав. неврологическим отделением.
SPIN-код: 6877-6140. ORCID: 0000-0003-1176-4113
Мингалева Анастасия Юрьевна, врач неврологического отделения.
ORCID: 0009-0004-3011-8971
Малахов Максим Владимирович, врач лучевой диагностики.
ORCID: 0009-0000-4277-5857

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

Автор для переписки: Остапчук Екатерина Сергеевна.
E-mail: ostapchukes2008@mail.ru

About authors

Ostapchuk Ekaterina S., PhD Med, head of Neurology Dept. SPIN-код: 6877-6140.
ORCID: 0000-0003-1176-4113
Mingaleva Anastasia Yu., neurologist. ORCID: 0009-0004-3011-8971
Malakhov Maxim V., radiologist. ORCID ID: 0009-0000-4277-5857

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

Corresponding author: Ostapchuk Ekaterina S. E-mail: ostapchukes2008@mail.ru

Для цитирования: Остапчук Е.С., Мингалева А.Ю., Малахов М.В. Кортикобазальная дегенерация с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича: клинический случай. *Медицинский алфавит*. 2025; (32): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-45-49>

For citation: Ostapchuk E.S., Mingaleva A. Yu., Malakhov M.V. Corticobasal degeneration with progressive supranuclear palsy syndrome: a clinical case. *Medical alphabet*. 2025; (32): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-45-49>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-32-49-54

Метаболомные предикторы отсутствия ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом

Л. М. Мусаева, И. В. Меньшикова, С. А. Апполонова, К. М. Шестакова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить группу метаболитов, потенциально характеризующих отсутствие ответа на инициированную терапию базисными противовоспалительными препаратами (метотрексатом) через 24 недели, на основе анализа взаимосвязи между параметрами активности и исходным метаболическим профилем.

Материалы и методы. В основную группу вошли 37 пациентов с РА (возраст 57,51 [52,63–62,40] лет, 12 мужчин [32,4%]) которым была инициирована терапия метотрексатом (MTX), в контрольную группу – 31 здоровый доброволец (возраст 41,00 [30,00–44,00] год, 11 мужчин [35,5%]). Метаболиты плазмы крови участников исследования анализировались с помощью сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Анализ метаболомного профиля у пациентов обеих групп проводился на момент включения в исследование. Через 24 недели терапии MTX пациентам основной группы проводилось контрольное обследование для оценки эффективности лечения. Ответ на терапию определялся по достижению низкой активности заболевания или клинической ремиссии по шкале активности заболевания (DAS28-CRP), на основании чего пациенты основной группы были разделены на «ответчиков» и «неответчиков» на терапию.

Результаты. Классы метаболитов, статистически значимо различавшихся у пациентов с РА и здоровых добровольцев, составили аминокислоты с разветвленной цепью, метаболиты триптофана, жирные кислоты и метаболиты цикла мочевины. Через 24 недели терапии MTX 16 пациентов достигли ремиссии/низкой активности по DAS28-CRP и 21 – умеренной/высокой активности. При этом пациенты, ответившие на лечение MTX, исходно имели статистически более высокий уровень активности по DAS28-CRP в сравнении с пациентами, не ответившими на терапию MTX [4,80 [4,40–5,45] против 3,99 [3,32–4,98], $p=0,006$]. Исходно пациенты группы «ответчиков» и группы «неответчиков» были сопоставимы по возрасту [56,27±16,58 и 54,91±11,03 года соответственно, $p=0,766$] и полу (мужчин 4 (25,0%) и 5 (22,7%) соответственно, $p=1,000$). Однако среди пациентов, не ответивших на терапию MTX, было больше больных, серопозитивных как по ревматоидному фактору (РФ) [16 (76,2%) против 10 (62,5%), $p<0,05$], так и по антителам к цитрулинированному белку (АЦП) [16 (76,2%) против 8 (50,0%), $p<0,05$], а уровень АЦП был статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов, ответивших на терапию [20,00 [10,00; 422,50] против 400,00 [100,00; 520,00] Ед/мл, $p=0,001$]. С помощью метода главных компонент с достоверной оценкой показателя VIP-score (variable importance in projection) была сформирована панель биомаркеров-предикторов потенциального отсутствия ответа на терапию MTX, которая включала аспартат ($p<0,05$), глутамат ($p<0,05$), бетаин ($p<0,05$), диметилглицин ($p<0,05$), триптофан ($p<0,05$), хинолиновую кислоту ($p<0,05$), октаноил-карнитин ($p<0,05$), деканоилкарнитин ($p<0,05$), асимметричный диметиаргинин ($p<0,05$) и уридин ($p<0,05$).

Заключение. Исследование метаболомного профиля пациентов с РА демонстрирует потенциал для прогнозирования ответа на терапию, что в будущем послужит основой для разработки более эффективных терапевтических стратегий и создания таргетной терапии, направленной на метаболические процессы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, метаболомное профилирование, метаболиты, биомаркеры.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolomic predictors of non-response to methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis

L. M. Musaeva, I. V. Menshikova, S. A. Appolonova, K. M. Shestakova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

SUMMARY

Aim. To identify a group of metabolites potentially characterizing the lack of response to initiated therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate) after 24 weeks, based on an analysis of the relationship between activity parameters and the baseline metabolic profile.

Material and methods. The study group included 37 patients with RA [age 57.51 [52.63–62.40] years, 12 men (32.4%)] who were initiated on methotrexate (MTX) therapy; the control group included 31 healthy volunteers [age 41.00 [30.00–44.00] years, 11 men (35.5%)]. Plasma metabolites of the study participants were analyzed using ultra-high-performance liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry. Metabolomic profiling of patients in both groups was performed at the time of study inclusion. After 24 weeks of MTX therapy, patients in the main group underwent a follow-up examination to assess treatment efficacy. Treatment response was defined as achieving low disease activity or clinical remission based on the Disease Activity Score (DAS28-CRP). Based on this, patients in the main group were divided into «responders» and «non-responders».

Results. Metabolite classes that statistically differed significantly between RA patients and healthy volunteers included branched-chain amino acids, tryptophan metabolites, fatty acids, and urea cycle metabolites. After 24 weeks of MTX therapy, 16 patients achieved remission/low activity based on the DAS28-CRP scale, and 21 patients achieved moderate/high activity. Moreover, patients who responded to MTX treatment had statistically higher DAS28-CRP activity levels at baseline compared to patients who did not respond to MTX therapy [4.80 [4.40–5.45] vs. 3.99 [3.32–4.98], $p=0.006$]. At baseline, patients in the «responder» and «non-responder» groups were comparable in age [56.27±16.58 and 54.91±11.03 years, respectively, $p=0.766$] and gender [4 (25.0%) and 5 (22.7%) men, respectively, $p=1.000$]. However, among patients who did not respond to MTX therapy, there were more patients seropositive for both rheumatoid factor (RF) [16 (76.2%) vs. 10 (62.5%), $p<0.05$] and anti-citrullinated protein antibodies (ACP) [16 (76.2%) vs. 8 (50.0%), $p<0.05$], and the ACP level was statistically significantly higher compared to the group of patients who responded to therapy [20.00 [10.00; 422.50] vs. 400.00 [100.00; 520.00] U/ml, $p=0.001$]. Using principal component analysis with a reliable assessment of the VIP-score (variable importance in projection), a panel of biomarkers predicting potential lack of response to MTX therapy was generated. The panel included aspartate ($p<0.05$), glutamate ($p<0.05$), betaine ($p<0.05$), dimethylglycine ($p<0.05$), tryptophan ($p<0.05$), quinolinic acid ($p<0.05$), octanoyl-carnitine ($p<0.05$), decanoyl-carnitine ($p<0.05$), asymmetric dimethylarginine ($p<0.05$), and uridine ($p<0.05$).

Conclusion. The study of the metabolomic profile of patients with RA demonstrates the potential for predicting therapy response, which in the future will serve as the basis for the development of more effective therapeutic strategies and the creation of targeted therapies aimed at metabolic processes.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, metabolomic profiling, metabolites, biomarkers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, основная цель лечения которого заключается в достижении ремиссии или низкой активности, что соответствует концепции «*treat-to-target*» [1, 2]. Для достижения данной стратегии в настоящее время в ревматологии существует ряд терапевтических опций, однако около 40% пациентов не достигают цели лечения [3].

В России, согласно данным регистра на 2023 г. [4], число больных РА составляет более 336 тысяч человек, и с каждым годом эта цифра растет.

Патогенетические механизмы РА остаются недостаточно изученными, что приводит к низкой чувствительности и специфичности существующих диагностических методов [5]. Это также может объяснять случаи неэффективности лекарственной терапии, что подчеркивает необходимость поиска и валидации новых биомаркеров для более точной диагностики и мониторинга эффективности лечения РА [6]. Современные методы анализа, такие как масс-спектрометрия, предоставляют возможность для исследования метаболитов (маломолекулярных соединений, которые образуются в процессе метаболических реакций в живых организмах и могут включать как промежуточные продукты метаболизма, так и конечные продукты, которые играют ключевую роль в биохимических процессах) у пациентов с РА [7, 8]. Эти методы позволяют выявить исходный комплексный метаболический профиль, а также отслеживать его изменения в процессе терапии [9, 10]. Анализ метаболитов может способствовать более глубокому пониманию патогенеза РА на молекулярном уровне и привести к открытию новых терапевтических мишеней, что в конечном итоге поможет улучшить клинические исходы у пациентов и максимально персонализировать терапию [11, 12].

Материалы и методы

На базе ревматологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета было проведено пилотное проспективное одноцентровое когортное исследование в период с 2022 по 2023 год, дизайн которого был одобрен Локальным этическим комитетом. В основную исследуемую группу вошло 37 пациентов с впервые выявленным или ранее нелеченным РА, диагноз которого устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2021 г.) «Ревматоидный артрит» и классификационными критериями Американского колледжа ревматологов (2010 г.). В контрольную группу вошел 31 здоровый доброволец. Пациентам основной группы проводили оценку активности заболевания по индексу DAS28-CRP, общеклиническое обследование, оценку локального статуса, клинического анализа крови, стандартное биохимическое исследование, рентгенографическое исследование суставов кистей и стоп. Рентгенологическую стадию определяли по Штейнброкеру, оценивали также класс функциональных нарушений. Здоровым добровольцам проводилась консультация терапевта с последующим общеклиническим и биохимическим анализами крови. Через 24 недели терапии MTX пациентам основной группы проводилось контрольное обследование для оценки эффективности лечения. В зависимости от ответа на терапию по шкале активности DAS28-CRP пациенты были разделены на группы «ответчиков» и «неответчиков». Группу «ответчиков» составили пациенты с РА, достигшие низкой активности или ремиссии, группу «неответчиков» – умеренной или высокой активности заболевания. Дизайн настоящего исследования представлен на рисунке 1.

У всех участников исследования были взяты образцы крови из вены и путем центрифугирования при 2000 об/мин

в течение 20 мин была получена плазма крови, которую хранили при -80°C до проведения анализа. В лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского университета был проведен метаболомный анализ полученных образцов. Инструментальный анализ был выполнен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе Agilent 1200, соединенном с трехквadrupольным масс-спектрометром 6450C (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение выполняли на колонке Discovery PFP HS F 52,1×150,3 мкм (Supelco Inc., США) с использованием предколонки Waters WAT084560 (Waters Inc., США).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.7 (ООО «Статтех», Россия). Данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) или числа и пропорций (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Метод главных компонент (МГК) выполняли в ПО Umetrics SIMCA P+ (Umeå, Sweden). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациентов основной группы составила 57,51 [52,63–62,40] года, среди пациентов преобладали женщины ($n=25$, 67,6%). В группу контроля вошли более молодые пациенты (медиана возраста 41,00 [30,00–44,00] год), также отмечалось преобладание женщин ($n=20$, 65,5%). Исходная характеристика всех участников исследования представлена в таблице 1.

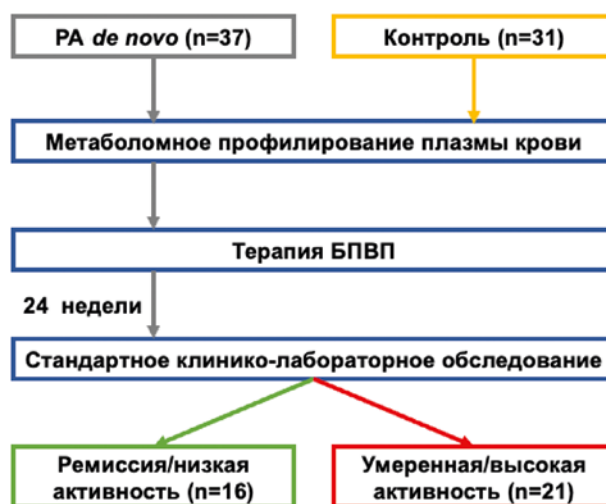


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 1
Демографические показатели участников исследования

Показатель	Группа		p
	PA de novo	Контроль	
Пол (мужской), n (%)	12 (32,4)	11 (35,5)	0,069
Возраст, лет, Me [IQR]	60,00 [51,00–66,00]	41,00 [30,00–44,00]	0,001
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	26,77 [23,92–30,12]	24,85 [23,16–26,53]	0,319

Примечание: n – абсолютное число больных; Me [IQR] – медиана и интерквартильный размах; ИМТ – индекс массы тела.

На первом этапе настоящего исследования была проведена оценка метаболомных показателей в исследуемых группах с помощью метода главных компонент (рис. 2).

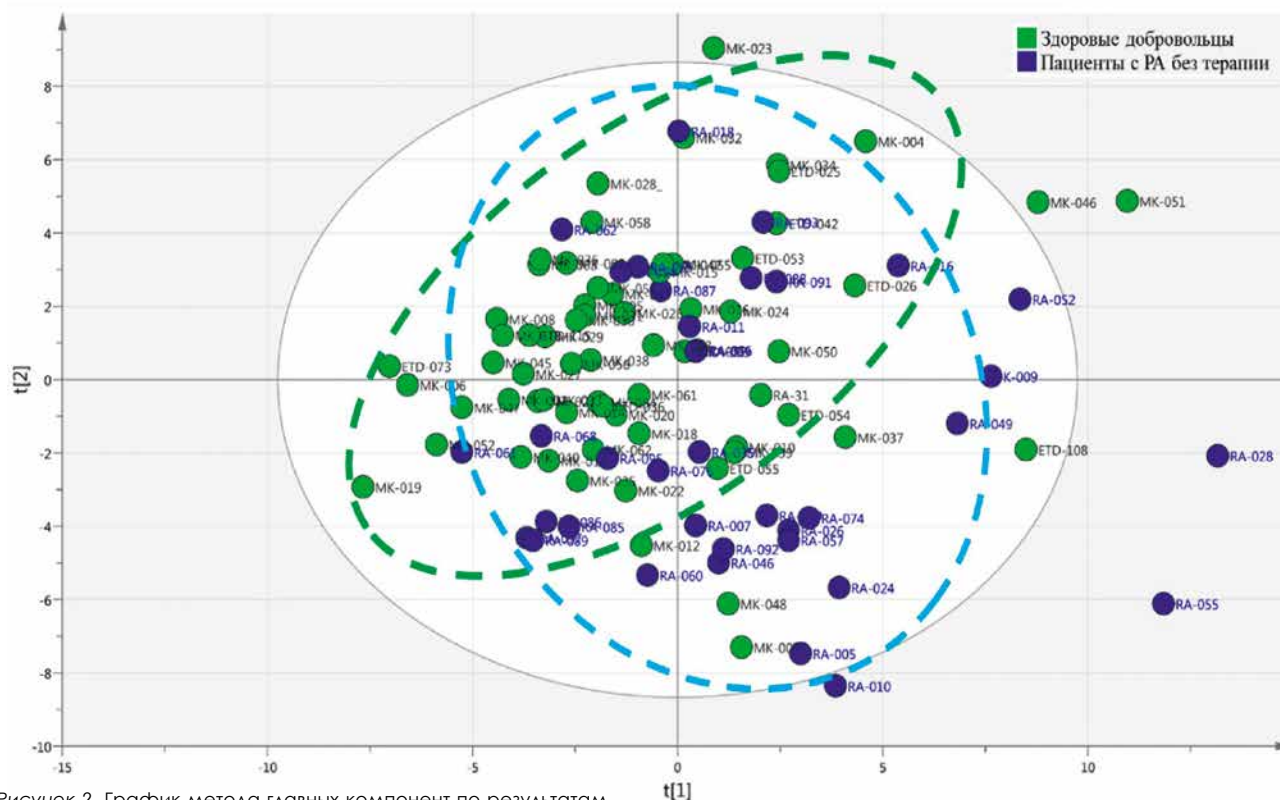


Рисунок 2. График метода главных компонент по результатам метаболомного профилирования

Всего было проанализировано 90 метаболитов. Классы метаболитов, статистически значимо различавшихся у пациентов с РА и здоровых добровольцев, составили аминокислоты с разветвленной цепью, метаболиты триптофана, жирные кислоты и метаболиты цикла мочевины (табл. 2).

По истечении 24 недель терапии MTX 16 пациентов достигли ремиссии или низкой активности согласно DAS28-СРБ, в то время как 21 пациент демонстрировал умеренную или высокую активность. У пациентов, ответивших на лечение, изначально наблюдался статистически значимо более высокий уровень активности по DAS28-СРБ по сравнению с теми, кто не ответил на терапию. Пациенты обеих групп были сопоставимы по рентгенологической стадии и функциональному

классу (ФК), однако в группе «неответчиков» преобладали пациенты с рентгенологической стадией 3 и 4, а также с II и III ФК. Кроме того, в группе «неответчиков» было зафиксировано большее количество серопозитивных пациентов по ревматоидному фактору (РФ) и антицитрулиновым антителам (АЦЦП), а уровень АЦЦП был статистически значимо выше по сравнению с группой «ответчиков». Характеристика пациентов до и после терапии представлена в таблице 3.

Нами была разработана метаболомная панель предикторов, способствующая прогнозировать отсутствие ответа на базисную противоревматическую терапию метотрексатом,

Таблица 2
Классы метаболитов, статистически значимо различавшихся у пациентов с РА и здоровых добровольцев

Метаболит	Уровень исследуемых метаболитов в группе RA de novo, Me [Q1; Q3]	Уровень исследуемых метаболитов в группе контроля, Me [Q1; Q3]	p
Триптофан	60,87 [24,34; 106,55]	109,04 [95,78; 123,20]	<0,01
АДМА	0,30 [0,24; 0,39]	0,25 [0,18; 0,33]	<0,005
С8 карнитин	0,10 [0,07; 0,15]	0,14 [0,09; 0,20]	<0,05
Хинолиновая кислота	0,14 [0,08; 0,23]	0,06 [0,05; 0,08]	<0,00001
С10-1	0,03 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,03]	<0,05
Фенилаланин	52,30 [40,97; 60,56]	39,29 [34,57; 46,87]	<0,05
Кинуреновая кислота / хинолиновая кислота	0,36 [0,16; 0,55]	0,67 [0,47; 0,92]	<0,00001
Уридин	0,91 [0,72; 1,29]	1,18 [0,90; 1,56]	<0,01
Тирозин	0,49 [0,30; 126,15]	0,29 [0,24; 0,38]	<0,01
ДМГ	0,23 [0,18; 0,30]	0,11 [0,09; 0,15]	<0,00001

Примечание. Me [Q1; Q3] – медиана и 1-й и 3-й квартили. ГИУК – гидроксииндолуксусная кислота; ДМГ – диметилглицин.

Таблица 3
Характеристика пациентов до и после 24-недельной терапии метотрексатом

Показатель	До терапии		Через 24 недели терапии БПВП		p
	«Ответчики» (1)	«Неответчики» (2)	«Ответчики» (3)	«Неответчики» (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]	4,8 [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
ФК (1–4), Me [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, Me [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, Me [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

Примечание. Me [IQR] – медиана и интерквартильных размах; m±SD – среднее значение и стандартное отклонение. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; ФК – функциональный класс; DAS28-СРБ – индекс активности РА по 28 суставам и концентрации С-реактивного белка; Rg-стадия – рентгенологическая стадия.

на основании метода главных компонент и расчета VIP-score (importance variable in projection). Данная панель включает аминокислоты, ацилкарнитины, а также метаболиты производных холина и триптофана (табл. 4). VIP-score представляет собой количественную меру, отражающую вклад каждой независимой переменной в объяснение общей дисперсии зависимой переменной в рамках многомерного статистического анализа. Этот показатель вычисляется на основе значимости коэффициентов регрессии и доли объясненной дисперсии, что позволяет выделить наиболее значимые переменные для создания прогностических моделей и анализа данных. Значения VIP-score, превышающие 1, обычно указывают на высокую значимость переменной, в то время как значения ниже 0,5 могут свидетельствовать о ее низкой значимости в контексте модели.

Обсуждение

В результате проведенного исследования при сравнении пациентов с РА и здоровых добровольцев были выявлены различия концентрационных уровней ароматических аминокислот, метаболитов триптофана, жирных кислот и метаболитов цикла мочевины и других метаболитов (табл. 4). Статистически значимые различия в уровнях 30 из 93 проанализированных метаболитов по сравнению со здоровой контрольной группой указывают на нарушения метаболических процессов уже на начальных стадиях заболевания. Наиболее значимые изменения затронули несколько ключевых путей.

Метаболизм аминокислот. Было обнаружено достоверное повышение уровней как фенилаланина (p<0,001), так и тирозина (p<0,001) в группе пациентов с РА de novo по сравнению с контрольной группой, что может от-

ражать ряд патологических процессов: нарушение процессов гидроксирования, активацию протеолиза в условиях хронического воспаления, приводящую к повышенному высвобождению аминокислот из мышечной ткани, а также снижение утилизации этих аминокислот в условиях измененного клеточного метаболизма [8, 9, 13, 14]. Отношение фенилаланин/тирозин было статистически значимо выше в группе пациентов, не ответивших на терапию МТХ, что свидетельствует о наличии активного воспаления на фоне отсутствия эффективности лечения.

Метаболизм триптофана. В ходе настоящего исследования было выявлено значительное снижение уровня триптофана в плазме крови у пациентов с РА *de novo* по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые связывают истощение пула триптофана с хроническим воспалением и иммунной активацией, характерных для РА [15, 16]. Снижение концентрации триптофана является прямым следствием активации фермента индоламино-2,3-диоксигеназы-1, индуцированной провоспалительными цитокинами, такими как интерферон- γ (ИФН- γ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [14, 15, 17].

Повышение уровня хинолиновой кислоты, обладающей нейротоксическим и провоспалительным потенциалом, также вносит вклад в патогенез РА. Хинолиновая кислота может стимулировать синтез провоспалительных цитокинов и влиять на энергетический метаболизм клеток, участвующих в иммунном ответе [16]. Изменение соотношения кинуреновая кислота / хинолиновая кислота ($p < 0,00001$) в сторону последней подтверждает сдвиг метаболизма в сторону провоспалительного каскада, что подтверждается нашими данными у «неответчиков» на терапию.

Цикл мочевины и метаболизм аргинина. АДМА, являясь эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (nitric oxide synthase, NOS), конкурентно ингибирует метаболизм аргинина, что может приводить к накоплению промежуточных метаболитов этого пути. Повышенные уровни АДМА ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией, которая является компонентом патогенеза РА [18]. Среди патологических механизмов, связывающих АДМА с патогенезом РА, выделяют нарушение NO-опосредованной вазодилатации, способствующее микроциркуляторным нарушениям в синовиальной оболочке, активацию провоспалительных путей через путь транскрипционного ядерного фактора энхансера гена к-легкой цепи активированных В-клеток (nuclear factor κ -light chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), а также окислительный стресс вследствие нарушения метаболизма NOS и генерации супероксид-анионов [19]. Уровень АДМА у пациентов, не ответивших на терапию, был статистически значимо выше в сравнении с группой, ответивших на терапию.

Метаболизм ацилкарнитинов. У пациентов, не ответивших на терапию метотрексатом, уровень коротко- и среднецепочечных ацилкарнитинов был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами группы «ответчиков». Короткоцепочечные и среднецепочечные ацилкарнитины являются промежуточными продуктами β -окисления в митохондриях, и их накопление традиционно рассматривается как маркер нарушения митохондриального метаболизма. Отвечающий за синтез среднецепочечных ацилкарнитинов

Таблица 4
Метаболические маркеры, характеризующие отсутствие ответа на базисную противоревматическую терапию

Метаболиты	Направление изменения в группе без ответа	VIP-score
Метаболизм аминокислот		
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
Метаболизм ацилкарнитинов		
C6-DC	понижение	0,56
C8 карнитин	понижение	0,96
C8-1 карнитин	понижение	1,25
C10-1 карнитин	понижение	0,96
Метаболизм холина		
Бетаин	понижение	1,03
ДМГ	повышение	1,73
Бетаин / холин	понижение	0,87
ТМАО	повышение	1,26
Метаболизм триптофана		
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
Другие метаболиты		
АДМА	повышение	1,28
Креатинин	повышение	1,72
Уридин	понижение	1,96
Рибофлавин	понижение	0,79
Цитидин	понижение	1,08
Карнозин	повышение	1,93

Примечание. АДМА – асимметричный диметиларгинин; ГИУК – гидроксидоуксусная кислота; ДМГ – диметилглицин; ТМАО – три-метиламинооксид.

пероксимальный фермент карнитин-О-октаноилтрансфераза демонстрирует высокую аффинность к данным метаболитам. При РА развивающиеся иммунометаболические изменения могут нарушать активность данного фермента, что приводит к снижению концентрации среднецепочечных ацилкарнитинов в плазме крови. Аналогичное снижение было ранее описано при других системных воспалительных заболеваниях, включая средиземноморскую лихорадку, целиакию и воспалительные заболевания кишечника [20]. Учитывая общность иммунометаболических механизмов при хронических воспалительных процессах, есть основания предполагать, что аналогичный процесс может лежать в основе метаболических нарушений и при РА [8, 9, 21].

Заключение

Ревматоидный артрит остается сложным аутоиммунным заболеванием, требующим комплексного подхода к диагностике, мониторингу и терапии. Проведенное нами

исследование демонстрирует, что современные методы, такие как метаболомное профилирование, открывают новые возможности для ранней диагностики и персонализации лечения РА. Интеграция метаболомных подходов в клиническую практику открывает путь к созданию нового поколения биомаркеров, способных совершенствовать раннюю диагностику РА, осуществлять стратификацию пациентов для персонализированного выбора терапии и обеспечивать точный мониторинг ее эффективности. Дальнейшие масштабные проспективные исследования в этом направлении являются необходимым условием для перехода к персонализированному ведению пациентов с ревматоидным артритом, что в конечном итоге позволит улучшить долгосрочные прогнозы и качество их жизни.

Список литературы / References

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Devereux F.C., Boumpas D., Burmester G., Combe B., Cutolo M., de Wit M., Dougados M., Emery P., Gibofsky A., Gomez-Reino J.J., Haraoui B., Kalden J., Keystone E.C., Kvien T.K., McInnes I., Martin-Mola E., Montecucco C., Schoels M., van der Heijde D., T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69 (4): 631–637. DOI: 10.1136/ard.2009.123919
- Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации: утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации / разработчик: Ассоциация ревматологов России. – Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250_3 [дата обращения: 25.11.2025].
- Rheumatoid arthritis. Clinical guidelines. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250_3 [In Russ.] (access date: 25.11.2025).
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A., McInnes I.B., Sepriano A., van Vollenhoven R.F., de Wit M., Aletaha D., Aringer M., Askling J., Balsa A., Boers M., den Broeder A.A., Buch M.H., Buttgerit F., Caporali R., Cardiel M.H., De Cock D., Codreanu C., Cutolo M., Edwards C.J., van Eijk-Hustings Y., Emery P., Finckh A., Gossec L., Gottenberg J.E., Hetland M.L., Huizinga T.W.J., Koloumas M., Li Z., Mariette X., Müller-Ladner U., Mysler E.F., da Silva J.A.P., Poór G., Pope J.E., Rubbert-Roth A., Ruyssen-Witrand A., Saag K.G., Stangfeld A., Takeuchi T., Voshar M., Westhovens R., van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; 79 (6): 685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Заболеемость всего населения России в 2023 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы / Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А. и др. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. 152 с. Morbidity rate of the entire population of Russia in 2023: statistical materials / Deev I.A., Kobayakova O.S., Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., Shelepova E.A. et al. M.: FSBI «CNIIOIZ» of the Ministry of Health of Russia, 2024. 152 p. [In Russ.].
- Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Лиля А.М. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021; 15 (5): 7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
- Gordeev A.V., Olyunin Yu.A., Galushko E.A., Zotkin E.G., Lila A.M. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15 (5): 7–11. [In Russ.]. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
- Martinez-Prat L., Nissen M.J., Lamaccchia C., Bentow C., Cesana L., Roux-Lombard P., Gabay C., Mahler M. Comparison of serological biomarkers in rheumatoid arthritis and their combination to improve diagnostic performance. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 1113. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01113
- Madsen R., Lundstedt T., Trygg J. Chemometrics in metabolomics – a review in human disease diagnosis. *Analytica chimica acta*. 2010; 659 (1–2): 23–33. DOI: 10.1016/j.aca.2009.11.042

Сведения об авторах

Мусаева Лариса Магомедовна, аспирант кафедры госпитальной терапии № 1. ORCID: 0000-0003-4943-7409

Меньшикова Ирина Вадимовна, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1, зав. ревматологическим отделением Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра. ORCID: 0000-0003-3181-5272

Апполонова Светлана Александровна, к.х.н., доцент кафедры фармакологии, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований. ORCID: 0000-0002-9032-1558

Шестакова Ксения Михайловна, к.фарм.н., зав. лабораторией биоинформатики и фармакологического моделирования. ORCID: 0000-0001-6554-3936

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Мусаева Лариса Магомедовна. E-mail: musaeva-93@mail.ru

Для цитирования: Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М. Метаболомные предикторы отсутствия ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом. *Медицинский алфавит*. 2025; (32): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-49-54>

- Li J., Che N., Xu L., Zhang Q., Wang Q., Tan W., Zhang M. LC-MS-based serum metabolomics reveals a distinctive signature in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2018; 37 (6): 1493–1502. DOI: 10.1007/s10067-018-4021-6
- Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М. Метаболомные изменения при ревматоидном артрите: фокус на генно-инженерную биологическую терапию. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (11): 62–69. DOI: 10.47407/k2024.5.11.00518
- Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic changes in rheumatoid arthritis: focus on biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 62–69. [In Russ.]. DOI: 10.47407/k2024.5.11.00518
- Pharmacometabolomics: A new horizon in personalized medicine / Emwas A.H., Szczepski K., McKay R.T., Asfour H., Chang C., Lachowicz J., Jarekmo M. *Metabolomics – Methodology and Applications in Medical Sciences and Life Sciences* / Ed. by Zhan X. Rijeca: IntechOpen, 2021. Ch. 3. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/77592> [дата обращения: 25.11.2025].
- Corona G., Rizzolio F., Giordano A., Toffoli G. Pharmacometabolomics: an emerging (omics) tool for the personalization of anticancer treatments and identification of new valuable therapeutic targets. *Journal of cellular physiology*. 2012; 227 (7): 2827–2831. DOI: 10.1002/jcp.24003
- Kohler I., Hankemeier T., van der Graaf P.H., Knibbe, C.A.J., van Hasselt J.G.C. Integrating clinical metabolomics-based biomarker discovery and clinical pharmacology to enable precision medicine. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2017; 109S: S15–S21. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.05.018
- Li C., Chen B., Fang Z., Leng Y.F., Wang D.W., Chen F.Q., Xu X., Sun Z.L. Metabolomics in the development and progression of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Joint bone spine*. 2020; 87 (5): 425–430. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.005
- Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М. Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом (пилотное исследование). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (4): 76–82. DOI: 10.47407/k2024.5.4.00422
- Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic profiling in patients with rheumatoid arthritis (a pilot study). *Clinical review for general practice*. 2025; 5 (4): 76–82. [In Russ.]. DOI: 10.47407/k2024.5.4.00422
- Willeitner B., Neurauber G., Schröcksnadel K., Frick B., Fuchs D. Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Current medicinal chemistry*. 2003; 10 (16): 1581–1591. DOI: 10.2174/0929867033457179
- Moulin D., Millard M., Taieb M., Michaudel C., Aucouturier A., Lefèvre A., Bermúdez-Hurdan L.G., Langella P., Sereme Y., Wanherdrick K., Gautam P., Mariette X., Dieudé P., Goffenberg J.E., Jouzeau J.Y., Skurnik D., Emond P., Mulleman D., Sellam J., Sokol H. Counteracting tryptophan metabolism alterations as a new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2024; 83 (3): 312–323. DOI: 10.1136/ard-2023-224014
- Tykocinski L.O., Laufer A.M., Bohnen A., Kaul N.C., Krienke S., Treffer T., Adam I., Mahapatra S.R., Saikali P., Löhning M., Neidhart M., Gay S., Oezen I., Platten M., Opitz C.A., Lorenz H.M. Synovial fibroblasts selectively suppress Th1 cell responses through IDO1-mediated tryptophan catabolism. *Journal of immunology*. 2017; 198 (8): 3109–3117. DOI: 10.4049/jimmunol.1600600
- Surdacki A., Martens-Lobenhoffer J., Wloch A., Marewicz E., Rakowski T., Wiecek-Surdacka E., Dubiel J.S., Pryjma J., Bode-Böger S.M. Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007; 56 (3): 809–819. DOI: 10.1002/art.22424
- Stepanov A.A., Malsagova K.A., Kopylov A.T., Rudnev V.R., Karateev D.E., Markelova, E.I., Luchikhina E.L., Borisova E.E., Kayshova A.L. Determination of heterogeneous proteomic and metabolomic response in anti-TNF and anti-IL-6 treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Life (Basel)*. 2023; 13 (2): 596. Published 2023 Feb 20. DOI: 10.3390/life13020596
- Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Kuka J., Vilskeris R., Nordberg D., Aftwood M.M., Smesny S., Sen Z.D., Guo A.C., Oler E., Tian S., Zheng J., Wishart D.S., Liepinsh E., Schiöth H.B. Acylcarnitines: nomenclature, biomarkers, therapeutic potential, drug targets, and clinical trials. *Pharmacological reviews*. 2022; 74 (3): 506–551. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000408
- Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М., Беленков Ю.Н. Сравнительный анализ содержания триптофана и его метаболитов у пациентов с ревматоидным артритом и здоровых добровольцев. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2025; 27 (8): 82–88. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-8-82-88
- Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M., Belenkov Yu.N. Comparative analysis of tryptophan and downstream metabolites in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»*. 2025; 27 (8): 82–88 [In Russ.]. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-8-82-88

Статья поступила / Received 01.12.2025

Получена после рецензирования / Revised 03.12.2025

Принята в печать / Accepted 04.12.2025

About authors

Musaeva Larisa M., postgraduate at Dept of Hospital Therapy No. 1. ORCID: 0000-0003-4943-7409

Menshikova Irina V., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Hospital Therapy No. 1, head of Rheumatology Dept at University Clinical Hospital No.1. ORCID: 0000-0003-3181-5272

Appolonova Svetlana A., PhD in Chemistry, associate professor at Dept of Pharmacology, head of the Center for Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics Research. ORCID: 0000-0002-9032-1558

Shestakova Ksenya M., PhD in nanoscience and advanced technologies, head of the Laboratory of Bioinformatics and Pharmacological Modeling. ORCID: 0000-0001-6554-3936

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Corresponding author: Musaeva Larisa M. E-mail: musaeva-93@mail.ru

For citation: Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic predictors of non-response to methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2025; (32): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-49-54>

