

Оценка таргетных протеомных маркеров у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией

М.М.Ташпулатова

Ш.А.Ширанова

Ш.Х.Эргашева

Ташкентская медицинская академия

Аннотация: Современное представление о подагре включает в себя как традиционную метаболическую теорию нарушения пуринового обмена и внешнесредовое воздействие, так и участие иммуновоспалительных, генетических и протеомных факторов. Проведенное протеомное исследование больных тофусной подагрой и лиц с бессимптомной гиперурикемией методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, а также иммунологическое профилирование позволили выявить специфические протеомные маркеры подагры - циркулирующий интерлейкин-8 (IL-8)/CXCL8 и ассоциированный гетеродимерный комплекс миелоид-связанных белков MRP8/MRP14 (калгранулин A/B). Выявлена положительная корреляция со сдвигами метаболических показателей - компонентами липидного спектра и уровня мочевой кислоты как у больных тофусной подагрой, так и, в меньшей степени, у лиц с бессимптомной гиперурикемией. Предлагается рассматривать биомаркеры IL-8 и MRP8/MRP14 в качестве независимых предикторов развития метаболических сдвигов и кардиоваскулярной патологии у больных подагрой.

Ключевые слова: масс-спектрометрия, иммунологический профиль, IL-8, MRP8/MRP14, подагра, гиперурикемия

Evaluation of targeted proteomic markers in patients with tophi gout and asymptomatic hyperuricemia

M.M.Tashpulatova

Sh.A. Shiranova

Sh.Kh.Ergasheva

Tashkent Medical Academy

Abstract: The modern understanding of gout includes both the traditional metabolic theory of purine metabolism disorders and environmental influences, as well as the participation of immuno-inflammatory, genetic and proteomic factors. A

proteomic study of patients with tophi gout and individuals with asymptomatic hyperuricemia using liquid chromatography with mass spectrometry, as well as immunological profiling, made it possible to identify specific proteomic markers of gout - circulating interleukin-8 (IL-8)/CXCL8 and the associated heterodimeric complex of myeloid-related proteins MRP8 /MRP14 (calgranulin A/B). A positive correlation was found with shifts in metabolic parameters - components of the lipid spectrum and uric acid levels both in patients with tophi gout and, to a lesser extent, in individuals with asymptomatic hyperuricemia. It is proposed to consider biomarkers IL-8 and MRP8/MRP14 as independent predictors of the development of metabolic changes and cardiovascular pathology in patients with gout.

Keywords: mass spectrometry, immunological profile, IL-8, MRP8/MRP14, gout, hyperuricemia

Введение. Подагра относится к группе микрокристаллических артритов, одним из патогномоничных клинических проявлений ее является образование депозитов моноурата натрия с формированием тофусных образований [1]. Хотя подкожные тофусы входят в число 12 основных клинических критериев подагры [2], они возникают уже на поздней стадии заболевания. Учитывая, что, помимо длительности заболевания, определяющим фактором в формировании тофусов является выраженность гиперурикемии [3], большое значение имеют своевременная диагностика и назначение уратснижающих препаратов, способствующих постепенному рассасыванию тканевых отложений кристаллов моноурата натрия [5]. Тем не менее значительная часть больных подагрой не получают адекватной помощи, что влечет за собой формирование тофусных форм заболевания.

Более 70% больных подагрой имеют более двух факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4], при этом риск развития ИБС или цереброваскулярной болезни (ЦВБ) у больных с гиперурикемией повышен в 3-5 раз по сравнению с пациентами с нормоурикемией [6-9]. Связь с накоплением в тканях кристаллов уратов (тофусами), хронической почечной недостаточностью, метаболическим синдромом, неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) и повышенным риском ССЗ [10, 15] позволяет рассматривать подагру не только как локализованное поражение суставов и околосуставных тканей, но и как мультиорганное заболевание.

Геномные исследования (транскриптомика (экспрессия мРНК) и эпигенетика (метилование ДНК, модификация гистонов и микроРНК) позволили выявить мутации определенных генов транспортеров мочевой кислоты (hURAT1), АТФ-связывающего кассетного транспортера G2 (ABCG2), SLC17A1-SLC17A3, а также генов кодирующих воспалительные цитокины (ген

251T/A IL-8, 1188A/C IL-12B, rs10889677 IL-23R и др.) [5, 6,11-14], которые в совокупности определяют прогрессирование фоновой гиперурикемии в манифестирующий подагрический артрит и развитие фоновых метаболических заболеваний (гипертоническая болезнь, поражение почек, сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет 2-го типа) [4,16].

Тем не менее, последние тенденции в области «прецизионной медицины» (precision medicine) указывают на то, что патологические процессы, протекающие в организме на клеточном уровне, невозможно полностью отразить, основываясь только на геномных исследованиях [17-21]. Таргетные протеомные и метаболомные исследования позволяют проводить идентификацию и количественную оценку белков и метаболитов с целью поиска диагностических биомаркеров, идентификации точек приложения терапевтического воздействия и разработки методов оценки эффективности терапии.

Благодаря ряду иммуногистохимических исследований *in vitro* и протеомных исследований было выявлено, что кристаллы МУН оказывают прямое провоспалительное действие, индуцируя продукцию цитокинов, таких как IL-1 β , путем включения семейства толл-подобных рецепторов и ряда инфламмасом в воспалительный каскад [23]. Имеются также данные о роли комплекса миелоид-связанных белков MRP8/MRP14, также известного как калгранулин А/В (S100A8/A9), который является агонистом толл-подобных рецепторов TLR-4, в повышении риска ССЗ и сахарного диабета 2-го типа у пациентов с гиперурикемией и развитием у них НЖБП [9, 22]. Кроме того, кристаллы МУН ответственны за индукцию выработки цитозольного белка NALP3 (криопирин), основного компонента одноименных провоспалительных каспаза-1-активирующих инфламмасом [24-29,31-34], которые, в свою очередь, запускают продукцию активных цитокинов IL-1 β и IL-18 [12,30].

Эти данные позволяют предположить наличие таргетных воспалительных биомаркеров у больных подагрой, обуславливающих не только патогенез основного подагрического артрита, но и развитие коморбидных состояний.

Цель данной работы - исследование основных биомаркеров методом масс-селективной спектрометрии (МС) и определение их корреляции с основными метаболическими показателями у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией.

Материал и методы. Обследовано 178 больных подагрой (все больные мужского пола), средний возраст больных 54,2 \pm 6,1 года, поступивших в ревматологическое отделение и поликлинику специализированного курсового амбулаторного лечения 1-й клиники Ташкентской медицинской академии в период с 2012 по 2016 г. с клинически верифицированным диагнозом подагры

по критериям S.L.Wallace (1977) [13]. На момент первого осмотра у 42 больных (23,6%) был диагностирован острый подагрический артрит, у 69 больных (38,8%) артрит носил затяжной характер с длительностью от 3 недель до 3 месяцев, у 67 пациентов (37,6%) был диагностирован хронический артрит длительностью более 3 месяцев. Все пациенты, прошли общеклинические и специальные биохимические исследования, включающие определение в сыворотке крови уровней холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), С-реактивного белка (СРБ).

Из 178 больных в основную группу для проведения иммунологического исследования и протеомного анализа методом МС было отобрано 20 больных с клинически верифицированным диагнозом подагры с тофусами в межприступный период подагрического артрита, а также 14 пациентов с бессимптомной гиперурикемией в качестве группы контроля. Все больные были сопоставимы по возрасту ($53,8 \pm 2,1$ года), длительности заболевания ($5,1 \pm 1,2$ лет), принимаемым лекарственным препаратами и наличию сопутствующих заболеваний. Критериями исключения к проведению исследования были наличие хронических очагов инфекции и активные инфекционные заболевания. Также исключался прием любых антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и противопаразитарных препаратов, пребиотических и пробиотических средств в течение всего периода исследования.

У 30 отобранных пациентов перед проведением МС анализа методом твердофазного иммуноферментного анализа определялись концентрации интерлейкина- 1β (IL- 1β), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-20 (IL-20) в сыворотке крови.

Забор венозной крови проводился утром натощак. После забора образцы крови подвергались центрифугированию в течение 15 минут при угловой скорости вращения 3000 об/мин. Далее сыворотка пипетировалась и распределялась в 2 стерильные пробирки с герметично закупоренными крышками (не менее 0,5 мл сыворотки). После маркировки пробирки замораживались и хранились при температуре $-15 - -20^\circ\text{C}$. Образцы сывороток крови перед анализом размораживались при температуре лаборатории, в вials помещалось до 1 мл сыворотки крови, 2 мл метил-трет-бутилового эфира с 50 мкл 5% раствора метановой кислоты. Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут на ротаторе. Образовавшаяся эмульсия переносилась в

пробирки и центрифугировалась при 8000 об/мин. в течение 10 минут. Верхний эфирный слой переносился в посуду и высушивался стерильным воздухом. Разделение фаз проводилось на жидкостном хроматографе с масс-спектрометром Agilent 6420 Triple Quadrupole LC/MS (Agilent, Германия) в режиме программирования температуры, начиная с температуры +50°C (3 мин). Дальнейшая скорость нагрева составляла 10°C в мин., конечная температура 290°C, время при конечной температуре 10 мин.

Статистическая обработка проводилась путем вычисления коэффициентов корреляции по Пирсону. Белки-биомаркеры по результатам жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC/MS) были иерархически сгруппированы в программе TagIdent (ExPASy®) для идентификации потенциальных белков, соответствующих отношениям вес/заряд, по молекулярным массам ($\pm 1\%$) каждого белка. Иерархическая кластеризация и статистический анализ выполнялись с использованием программного обеспечения Epi Info™ версии 6.0. Для сравнения корреляции с метаболическими показателями применялся t-критерий, скорректированные значения p рассчитывались автоматически по достижении пределов доверительного интервала.

Результаты и их обсуждение. Фенотипическая характеристика обследуемых больных и соотношение лекарственных препаратов, принимаемых для базисного лечения, приводятся в Табл. 1. У больных тофусной подагрой чаще отмечаются эпизоды сердечно-сосудистой патологии (+10,9%), поражения гломерулярного аппарата и ухудшение фильтрационной способности почек (+17,9%), а также ультразвуковые признаки неалкогольного жирового поражения печени (+18,6%), чем в группе с бессимптомной гиперурикемией.

В межприступный период подагрического артрита отмечается более частый прием урикозурических препаратов (аллопуринол, фебуксостат) по показаниям, а также глюкокортикостероидов преимущественно при артралгии, резистентной к нестероидным противовоспалительным препаратам. Прием указанных препаратов на период иммунологических и протеомных исследований был приостановлен с целью получения достоверных результатов.

Таблица 1

Фенотипическая и клиническая характеристика исследуемых групп

	Больные тофусной подагрой (n = 20)	Пациенты с бессимптомной гиперурикемией (n = 14)
Возраст, лет	52,6±3,2	54,4±1,7
Длительность заболевания, лет	5,1±1,2	-
Артериальная гипертензия (%)	8 (40,0)	5 (35,7)
Сердечно-сосудистая патология (%)*	11 (46,6)	5 (35,7)
Хроническая болезнь почек (%)**	5 (25,0)	1 (7,1)
Неалкогольная жировая болезнь печени (%)	8 (40,0)	3 (21,4)
Аллопуринол (%)	13 (65,0)	5 (35,7)
Фебуксостат (%)	3 (15,0)	3 (21,4)
Колхицин (%)	1 (5,0)	-
Глюкокортикостероиды (%)	2 (10,0)	-
Нестероидные противовоспалительные средства (%)	13 (65,0)	1 (7,1)
* Включая транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов, аритмии, ишемическую болезнь сердца и/или сердечную недостаточность.		
** При скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин.		

Изученные показатели уровней мочевой кислоты и липидного профиля у больных подагрой и обследуемых с бессимптомной гиперурикемией представлены в Табл. 2.

Таблица 2

Показатели уровня мочевой кислоты и липидного профиля (M ± m)

Показатель	Больные тофусной подагрой (n = 20)	Пациенты с бессимптомной гиперурикемией (n = 14)
Мочевая кислота, ммоль/л	0,69 ± 0,015	0,46 ± 0,017
Общий холестерин, ммоль/л	6,92 ± 0,016	5,90 ± 0,016
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	5,02 ± 0,016	3,89 ± 0,018
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,06 ± 0,002	1,34 ± 0,004
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,84 ± 0,002	0,66 ± 0,002
Триглицериды, ммоль/л	1,84 ± 0,005	1,46 ± 0,003
Индекс атерогенности	5,52 ± 0,029	3,39 ± 0,024

Данные, приведенные в Табл. 2, указывают на достоверную разницу в показателях гиперурикемии у больных с тофусной формой подагры (повышение на 14,8%) в сравнении с бессимптомными пациентами. У больных подагрой в динамике липидного профиля отмечается увеличение содержания ХС на 14,7%, ЛПНП - на 22,5%, ЛПОНП - на 21,4%, ТГ - на 20,6% и снижение уровня ЛПВП на 21% (p<0,05). Коэффициент атерогенности был выше в группе больных подагрой на 38,6% (p = 0,029). Обнаруженная гиперхолестеринемия у больных с тофусной формой подагры в сравнении с показателями больных без

подагрического артрита ассоциировалась с более выраженной дислипидемией и атерогенной триглицеридемией ($p = 0,008$).

В сравнении с обследуемыми с бессимптомной гиперурикемией, у пациентов в межприступный период подагры происходит существенное увеличение продукции ключевых провоспалительных цитокинов IL-8, IL-10. При этом не отмечалось ожидаемого и достоверного повышения IL-1 β , TNF- α , а также продуцируемого активированными CD4⁺ Т-лимфоцитами IL-4 ($p=0,0028$). Также отсутствовала положительная коррелятивная связь между повышенным уровнем циркулирующего IL-8 и острофазных показателей воспаления - СРБ и скоростью оседания эритроцитов ($p = 0,012$). Результаты по титрам IL-2, TNF- α , IL-6, IL-20 варьировали в широких пределах и превышали установленный доверительный интервал, по-видимому, вследствие малой выборки объектов иммунологического исследования и отсутствия прогностически значимой тенденции показателей. Учитывая, что ожидаемое повышение уровня циркулирующих IL-8 не коррелирует с уровнем цитокинов IL-1 β и TNF- α , протеомное исследование представляет собой наиболее эффективный метод определения титра потенциальных биомаркеров, сопровождающих повышенный уровень циркулирующего IL-8. С целью оптимизации протокола протеомного исследования, было решено провести масс-спектрометрический анализ субпопуляций белков у 10 обследуемых с наибольшим (>50 пг/мл) и 10 обследуемых с наименьшим (<10 пг/мл) титром IL-8. Профили экспрессии белков по результатам масс-спектрометрии содержат четко различимые разделенные субпопуляции потенциальных белков, дифференциально экспрессированные между 10 пациентами с низким (<10 пг/мл) и 10 - с высоким (>50 пг/мл) уровнем экспрессии IL-8.

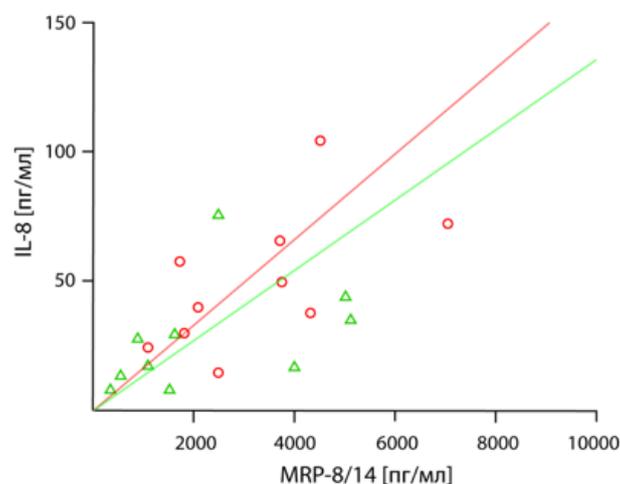


Рис. 1. Повышение уровня MRP8/14 коррелирует с титром IL-8 у больных тофусной подагрой (круги) и у обследуемых с бессимптомной гиперурикемией (треугольники)

Помимо гетеродимерного белка MRP8/MRP14, повышение IL-8 также коррелировало с хроматографическими пиками белков из диапазона 12692-12698 Да - катепсин В, хромогранин А (CMGA), фибронектин тип 3 (FNDC5), калликреин-пептидаза 8 (KLK8), амилоид А4 (SAA4), трансформирующий фактор роста β (TGF β), однако величина их экспрессии была минимум в 22 раза ниже вышеуказанного гетеродимера MRP8/MRP14. Белковый гетеродимерный комплекс MRP8/MRP14 показал четкую положительную связь с титром циркулирующего IL-8 ($p = 0,009$) (Рис. 1), при этом длительность заболевания подагрой и наличие тофусов положительно коррелировали с соотношением IL-8 к MRP8/MRP14 ($p = 0,041$). В обеих исследуемых группах уровень мочевой кислоты показал слабую корреляционную связь с высоким титром MRP8/MRP14 или IL-8 ($p = 0,084$), что соотносится с различной выраженностью клинических проявлений подагры и коморбидной патологии при вариабельном уровне мочевой кислоты в сыворотке крови (Рис. 2).

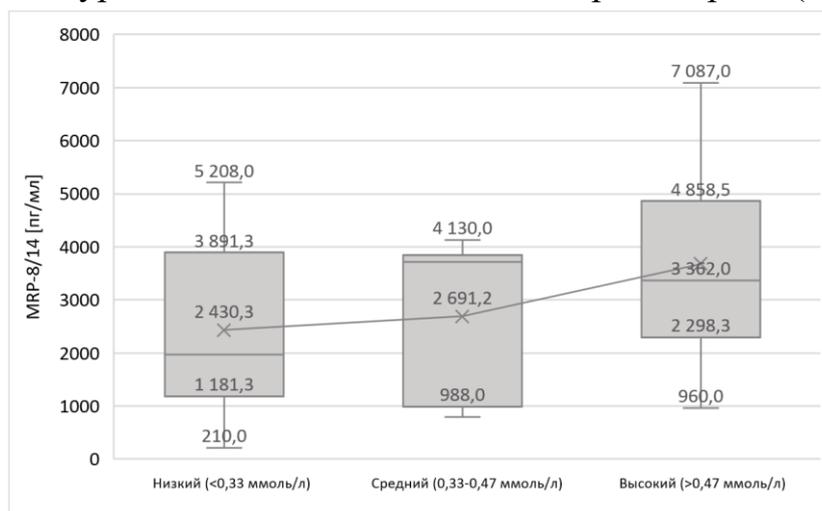


Рис. 2. Распределение больных тофусной подагрой и обследуемых с бессимптомной гиперурикемией по терцилям содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, MRP8/14 имеет слабую корреляцию с уровнем мочевой кислоты

Кроме того, белковый комплекс MRP8/MRP14 (калгранулин А/В), наряду с сывороточным белком А, виментином, коактозин-подобным белком-1 и др. не является высокоспецифичным для гиперурикемии и подагрического артрита с тофусами. Имеются данные о повышении титра калгранулина А, В и С у больных ревматоидным артритом (преимущественно эрозивным), системным склерозом (склеродермией) [18,31-33].

Заключение. Полученные данные позволили выявить специфические протеомные маркеры у больных подагрой - циркулирующего интерлейкина-8 (IL-8)/CXCL8 и ассоциированного гетеродимерного белкового комплекса MRP8/MRP14, коррелирующих со сдвигами метаболических показателей, а

именно ХС, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ, мочевой кислоты как у больных тофусной подагрой, так и лиц с бессимптомной гиперурикемией, которые являются независимыми предикторами развития в данной популяции сердечно-сосудистой патологии, НЖБП и метаболического синдрома. Дальнейшее развитие и применение протеомных технологий позволит проводить системный анализ молекулярных механизмов подагры, а также сопутствующих ей коморбидных состояний.

Использованная литература

1. Набиева Д.А. Подагра и метаболический синдром // «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решение» научно-практической конференция.-2013.-С.76-77.
2. Набиева Д.А. Изменения аминокислотного спектра плазмы у больных подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.-2014, № 4.- С. 170.
3. Набиева Д.А., Сагатова Д.Р., Курбанова Ш.Р., Матчонов С.Х. Подагра касаллигида метаболит синдромни турли компонентларини ўзаро боғлиқлиги // Терапевтический вестник Узбекистана.-2014.-№ 4.- С. 170.
4. Набиева Д.А., Сагатова Д.Р., Курбанова Ш.Р., Матчонов С.Х. Эффективность применения тутукона у больных подагрической нефропатией // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2014.- № 4.-С. 165.
5. Набиева Д.А., Курбонова Ш.Р. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2015.- № 3.- С.123.
6. Набиева Д.А. Взаимосвязь клинических проявлений метаболического синдрома при подагре // Терапевтический вестник Узбекистана № 3.-2015.- С.123.
7. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбонова Ш.Р. Клиническая характеристика подагры и ее влияние на трудоспособность и производительность труда //«Ўзбекистон республикаси ишловчи аҳолисининг саломатлигини сақлаш» III илмий амалий анжумани.-2015.- С.113-114.
8. Набиева Д.А., Бойсунов У. Гастропатии вызванные НПВП у ревматологических больных // Ўзбекистон ревматологларининг 1 съезди.- 2016.-С.173.
9. Набиева Д.А. Оценка эффективности урсодезоксиголевой кислоты у больных с гепатозом печени при подагре // Материалы I съезда ревматологов Узбекистана «Ревматологическая служба вчера, сегодня, завтра» Ташкент .- 2016.-С.244.

10. Nabiyeva D.A. Hyperuricemia and markers of inflammation in gout // Материалы I съезда ревматологов Узбекистана «Ревматологическая служба вчера, сегодня, завтра» Ташкент.-2016.- С.245.

11. Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. Связь коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой // V Всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум»14-15 июня .2016. Санкт-Петербург.- С. 67-68.

12. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Метоболический синдром в зависимости от характера поражения печени при подагрическом артрите // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» Сборник тезисов.-2016.- С. 154.

13. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Клинические формы и особенности суставного синдрома при подагре, по данным Республиканского ревматологического центра (РРЦ) Республики Узбекистан // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» Сборник тезисов.-2016, сентябрь.- С. 196.

14. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Метаболический синдром в зависимости от характера поражения печени при подагрическом артрите // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» Сборник тезисов.- 2016, сентябрь.- С. 196.

15. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Качество жизни больных подагрой // Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов»- 25-26 ноября Терапевтический вестник Узбекистана.- № 4.-2016.- С.97-98.

16. Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. Патология печени у больных подагрой // Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 24-25 ноября Терапевтический вестник Узбекистана.- 2017.-№ 3.- С.136-137.

17. Набиева Д.А.,Сагатова Д.Р. Коморбидность подагры и патологии печени // Конгресс с международным участием. Дни ревматологии в Санкт Петербурге.- 2017 8-10 октября.-С.171.

18. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Таргетные биомаркеры при метаболических сдвигах у больных подагрой и бессимптомной гиперурикемией // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт Петербурге.-2017 8-10 октября.-С.209.

19. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Мухамедова С.М. Характеристика метаболических сдвигов у больных подагрой // Журнал лечебное дело. Москва. 2016 г. 1 том. Стр.52-55
20. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Курбанова Ш.Р. К метаболическим сдвигам у больных подагрой // Проблемы современной ревматологии. // Москва. 2015 г. 2 том. Стр. 84-87
21. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Курбанова Ш.Р. Плазмаферез в комплексной терапии подагры // Проблемы современной ревматологии. // Москва. 2015 г. 2 том. Стр. 105-108
22. Набиева Д.А., Алиева К.К., Пулатова Ш.Б. Клинические особенности подагры у женщин // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2019». Сборник тезисов. 2019, сентябрь.
23. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Матчанов С.Х., Нематова Н.А., Пулатова Ш.Б. Ступенчатая терапия ревмоксикамом (мелоксикамом) при остром подагрическом артрите // Журнал теоретической и клинической медицины.-2009.- №2.- С. 44-47.
24. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Ганиева Н.А. Применение левокарнитина (Алмибы) у больных тофусной подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2013.-№ 2.-С. 66.
25. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Клинико функциональные особенности течения тофусной подагре // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2016.- №2.-С. 23-27.
26. Набиева Д.А. Клинико диагностические особенности поражения печени при тофусной подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии, спец выпуск.- 2016.-С. 93-94.
27. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Исакова Э.И. Диагностические и терапевтические аспекты поражения при подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии.- спец выпуск.-2016.- С. 104-105.
28. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Тошпулатова М.М., Уткурова К.А. Взаимосвязи подагры и патологии печени // Ўзбекистон Терапия Ахборотномаси, Илмий-амалий журнал.- 2017.- №4.- С. 76-80.
29. Набиева Д.А., Тошпулатова М.М. Predictors of development of metabolic disorders in patients with tophaceous gout and asymptomatic hyperuricemia // Бюллетень Ассоциации врачей, илмий-амалий тиббиёт журналы, Узбекистана.- 2017.- №4.- С. 76-83.
30. Ризамухамедова М.З. Набиева Д.А., Махаматхаджаева Х.Б. Подходы к фармакотерапии у больных подагрой // Фармацевтический вестник Узбекистана.-2017.- №4.- С. 40-43.

31. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Стеатогепатоз у больных подагрой и пути его коррекции // Назарий ва клиник тиббиёт.- 2017.- №4.- С. 51-54.

32. Shodikulova G. Z. et al. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 4185-4190.

33. Таирова З. К., Шодикулова Г. З. RISK FACTORS AND FEATURES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 6.

34. Таирова З. К., Шодикулова Г. З., Шоназарова Н. Х. REVMATOID ARTRIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA KOMORBID KASALLIKLARNING UCHRASH CHASTOTASI //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3. – №. 4.