

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.2.2355>

# РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

Н.А. Мартусевич, Н.А. Павловская, Э.И. Кислач, Н.П. Митьковская

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь  
martusevich@mail.ru

УДК 616.72-002.77-056.25

**Ключевые слова:** диетотерапия, международные рекомендации, микроРНК, микробиота, нутриенты, ревматоидный артрит, фудомика.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Н.А. Мартусевич, Н.А. Павловская, Э.И. Кислач, Н.П. Митьковская. Ревматоидный артрит: современный взгляд на проблемные вопросы питания. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 2, С. 2355–2365.

В статье рассматривается роль питания как дополнительного фактора в лечении ревматоидного артрита (далее – РА). Приведены данные фудомики о механизмах влияния питания на патогенез РА с позиции модуляции иммуновоспалительных процессов, изменения микробиоты кишечника, регуляции экспрессии генов, связанных с воспалением. Обобщены ключевые направления исследова-

ний – от отдельных нутриентов до комплексных диетических подходов; приведены научные данные о роли питательных веществ и напитков в снижении активности РА, а также представлены актуальные рекомендации международных ревматологических сообществ. Особое внимание уделено средиземноморской диете, имеющей наибольшую доказательную базу.

## RHEUMATOID ARTHRITIS: A MODERN LOOK AT PROBLEMATIC NUTRITION ISSUES

N.A. Martusevich, N.A. Pavlovskaya, E.I. Kislach, N.P. Mitkovskaya

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

**Key words:** diet therapy, international recommendations, microRNAs, microbiota, nutrients, rheumatoid arthritis, foodomics.

**FOR REFERENCES.** N.A. Martusevich, N.A. Pavlovskaya, E.I. Kislach, N.P. Mitkovskaya. Rheumatoid arthritis: a modern look at problematic nutrition issues. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 2, pp. 2355–2365.

The article examines the role of nutrition as an additional factor in the treatment of rheumatoid arthritis (hereinafter – RA). Foodomics data on the mechanisms of nutrition influence on the pathogenesis of RA are presented from the perspective of modulation of immuno-inflammatory processes, changes in the intestinal microbiota, and regulation of gene expression associated

with inflammation. The key areas of research are summarized – from individual nutrients to complex dietary approaches. Besides, we present scientific data on the role of nutrients and beverages in reducing RA activity, as well as current recommendations from international rheumatology communities. Special attention is paid to the Mediterranean diet, which has the greatest evidence base.

Питание является важной составляющей поддержания здоровья каждого человека. Сбалансированное потребление пищевых веществ (нутриентов), которые организм использует для построения, обновления и получения энергии, позволяет поддерживать гомеостаз и противостоять агрессивному воздействию окружающей среды. Недостаточное или избыточное потребление нутриентов, несбалансированность компонентов питания в пище могут лежать в основе развития ряда заболеваний и состояний или оказывать влияние на их течение [1].

В последние годы во всем мире отмечен значительный рост интереса к проблеме питания. Это связано с изучением микробиоты кишечника, выявлением ее роли в развитии ряда заболеваний и состояний, а также накоплением результатов научных исследований, подтверждающих влияние на них фактора питания [2, 3]. Наряду с этим выявлены новые механизмы влияния компонентов питания, молекул, входящих в их состав, на различные процессы, происходящие в организме. В частности, влияние экзогенной микрорибонуклеиновой кислоты (далее – микроРНК),

которая содержится в продуктах животного и растительного происхождения, на эпигенетическое репрограммирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (далее – ДНК) [4]. Понимание этих механизмов создает предпосылки для исследования влияния компонентов питания на развитие ряда заболеваний и состояний, поддержание воспаления и возможность их коррекции с помощью диетических вмешательств.

В 2009 году в городе Чезен на международной конференции по питанию впервые было определено направление по изучению влияния компонентов питания на организм человека, которое получило название фудомика. В настоящее время под фудомикой понимают науку, целью которой является интеграция данных о взаимодействии компонентов питания с биологическими процессами в организме [5]. Фудомика применяет ряд современных технологий – геномику, транскриптомику, протеомику и метаболомику, которые на геномном уровне позволяют изучить особенности взаимодействия нутриентов и организма человека [5]. Это позволяет активно продвигаться в направлении разработки персонализированных диетических подходов, адаптированных под генетический и биохимический профили пациента; корректировать дисбиоз кишечной микробиоты, улучшать метаболические показатели, оказывать влияние на процесс воспаления в организме. Особенно важным это направление исследований представляется для изучения механизмов развития аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний [6].

Среди ревматических заболеваний особое внимание привлекает РА, который является самым распространенным иммуновоспалительным ревматическим заболеванием (далее – ИВРЗ). Распространенность РА в популяции колеблется от 0,3 до 0,5%, достигая в некоторых странах 1%. Преимущественное поражение лиц молодого трудоспособного возраста, неуклонно прогрессирующий характер течения заболевания, высокий риск инвалидизации, придают этому заболеванию не только общемедицинскую, но и социальную значимость. Попытки «взять течение заболевания под контроль» путем максимально раннего установления диагноза, применения высокоэффективной таргетной терапии и концепции лечения до достижения цели, позволяют достичь хороших результатов у 50–60% пациентов, но полностью не решают проблему [7]. Поэтому, наряду с задачей повысить удельный вес пациентов, достигающих стойкой ремиссии, путем разработки персонализированного подхода с выделением фенотипов и эндотипов РА, поиск малозатратных направлений, позволяющих снизить показатели воспали-

тельного процесса, уменьшить выраженность болевого синдрома, представляется актуальным. Исследования последних лет показывают, что у пациентов с РА питание может стать дополнительным «лекарством», направленным на снижение активности патологического процесса и уменьшение выраженности болевого синдрома [6].

Основные направления проводимых научных исследований по изучению проблемы питания у пациентов с РА можно условно объединить в следующие. Первое направление связано с идеей патогенетического обоснования целесообразности применения компонентов питания и диет у пациентов с РА, а также поиском «точек приложения» данной стратегии. Второе направление касается изучения влияния питания на показатели активности РА, выраженность болевого синдрома, темпы прогрессирования заболевания. Третье направление связано с попыткой выработки единого подхода к применению нутриентов, диетических вмешательств, основанных на принципах доказательной медицины.

## Патогенетическое обоснованность применения компонентов питания и диет у пациентов с РА

### Питание и микроРНК

МикроРНК представляют собой малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов, обнаруженные у растений, животных и некоторых вирусов, которые регулируют синтез и деградацию матричной РНК (далее – мРНК). В разных клетках и тканях имеются различные наборы микроРНК. Принимая участие в регуляции экспрессии генов (чаще всего подавляя ее), они являются важными компонентами многих биологических процессов.

МикроРНК участвуют в подавлении активности генов путем РНК-интерференции: они комплементарно спариваются с участками мРНК и ингибируют их трансляцию. Около 60% мРНК, кодирующих белки в клетках человека, находятся под влиянием микроРНК. Более того, комплексы микроРНК с мРНК способны быстрее расщепляться клеткой. Так же микроРНК может взаимодействовать непосредственно с ДНК в процессе РНК-зависимого метилирования ДНК, которое является одним из ключевых механизмов репрессии генов, аллельного исключения и предотвращения активности транспозонов.

В плазме и в тканях присутствуют не только эндогенные микроРНК, но и экзогенные микроРНК растений, поступившие в организм с пищей.

Всасывание микроРНК из пищи происходит в желудке с помощью транспортно-го белка SIDT1 (SID1 transmembrane family member 1) [2]. SIDT1 – это мембранный белок, отвечающий за межклеточный транспорт микроРНК и захват внеклеточной малой интерферирующей РНК. SIDT1 присутствует на мембране эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка и импортирует микроРНК через плазматическую мембрану. Кислая среда желудка имеет решающее значение для SIDT1-зависимой абсорбции микроРНК. Примечательно, что микроРНК, абсорбируемые через SIDT1, могут выполнять биологические функции в организме хозяина, регулируя экспрессию генов, таким образом, влияя на различные процессы в организме – воспаление, клеточную пролиферацию, дифференцировку клеток, апоптоз [8].

Вопрос абсорбции экзогенных микроРНК из пищи является актуальным. Исследования показывают, что микроРНК из продуктов животного происхождения, например, молочных продуктов, могут абсорбироваться в значительных количествах, в то время как микроРНК из растительных источников поглощаются организмом в меньшей степени [4].

МикроРНК придают большое значение в патогенезе РА, прогрессировании заболевания, достижении ремиссии. В настоящее время микроРНК рассматриваются в качестве важных биомаркеров и терапевтических мишеней в лечении РА [9, 10].

Диетические факторы могут оказывать влияние на биогенез микроРНК. Некоторые биоактивные вещества, присутствующие в пище, способны модулировать экспрессию микроРНК и, следовательно, воздействовать на течение и прогрессирование РА.

Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что микроРНК изменяются под воздействием диетических факторов [10], что открывает возможность разработки персонализированных диетических стратегий, где контроль за питанием может стать эпигенетическим инструментом, дополняющим стандартную терапию и влияющим на экспрессию генов, связанных с воспалением.

Среди компонентов питания, оказывающих влияние микроРНК, выделяют природные антиоксиданты. Потребление природных антиоксидантов оказывает влияние на микроРНК, опосредованно регулирует окислительный стресс, эндотелиальную функцию сосудов, воспаление [10]. Из антиоксидантов наиболее изучены в этом плане полифенолы [11].

Полифенолы представляют собой класс химических соединений, которые характеризуются присутствием более чем одной фенольной группы в молекуле. Полифенолы включают в себя четыре класса соединений:

- флавоноиды – к ним относятся флавоны, флавонолы, флаванолы, флаваноны, изофлавоны, проантоцианидины и антоцианы. Особенно много флавоноидов в продуктах питания: катехин (чай, фрукты), гесперетин (цитрусовые), цианидин (красные фрукты и ягоды), даидзеин (соя), проантоцианидины (яблоки, виноград, какао) и кверцетин (лук, чай, яблоки);

- фенольные кислоты (включают кофейную кислоту);

- стилбены;

- лигнаны – это полифенолы, полученные из фенилаланина, которые содержатся в семенах льна и других злаках.

Было показано, что некоторые полифенолы модулируют микроРНК, связанные с метаболическим гомеостазом и хроническими заболеваниями. С этих позиций полифенольная модуляция микроРНК очень привлекательна в качестве стратегии воздействия на многочисленные клеточные процессы, а также потенциального снижения риска развития хронических заболеваний. Появляются данные о том, что полифенолы могут нацеливаться на определенные микроРНК, такие как микроРНК-122, которые играют ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистого фиброза, фиброза печени и эндотелиальной функции [9].

Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения компонентов питания в качестве потенциальных регуляторов воспалительных и метаболических процессов у пациентов с РА, опосредуемых микроРНК.

## Питание и микробиота

В настоящее время накоплено большое количество результатов исследований, подтверждающих важную роль нарушения микробиоты кишечника в механизмах развития и прогрессирования РА [12].

Изменение микробиоты, происходящее под влиянием факторов внешней среды, образа жизни пациента, пищевого поведения, приводит к повреждению клеток слизистой оболочки кишечника. Это способствует взаимодействию бактерий с иммунными клетками под эпителиальным слоем, усилению воспаления и увеличению кишечной проницаемости. Нарушение целостности кишечного барьера, в свою очередь, сопровождается развитием эндотоксемии и активации иммунной системы. Бактериальные антигены активируют иммунные клетки в лимфоидной ткани, что вызывает нарушение баланса между регуляторными Т-клетками (далее – Treg) и Т-хелперами 17 (далее – Th17), которые по-разному влияют на воспалительные процессы. Th17 стимулируют продукцию

интерлейкина-17 и развитие воспаления. Treg клетки подавляют воспалительные эффекты Th17, выступая в роли иммуносупрессоров. Дисбаланс между Tregs и Th17 приводит к усилению воспалительных процессов [12]. В свою очередь В-клетки, активированные проникновением бактерий, начинают вырабатывать аутоантитела, включая антитела к цитруллинированным белкам и антитела к Fc фрагменту иммуноглобулина G (ревматоидный фактор). Это сопровождается миграцией аутореактивных клеток в полость суставов и усиливает воспаление и разрушение хрящевой и костной ткани. Данный процесс осуществляется через активацию матриксных металлопротеиназ, которые разрушают внеклеточный матрикс, и, через рецепторный активатор лиганда ядерного фактора транскрипции каппа-β (далее – NFκB), активирующего остеокласты [12].

Понимание значимости изменений микробиоты кишечника в механизмах развития и прогрессирования РА позволяют по-новому взглянуть на проблему питания у данной категории пациентов, активизировать изучение влияния различных компонентов питания, диет на течение РА, показатели активности и темпы прогрессирования заболевания.

Среди нутриентов, оказывающих влияние на микробиоту кишечника, проницаемость кишечного барьера, наиболее значимыми представляются пищевые волокна и полифенолы.

Пищевым волокнам, содержащимся в продуктах питания, отводится особая роль в поддержании гомеостаза кишечной микробиоты и нормального функционирования кишечной стенки. Под влиянием кишечной микробиоты осуществляется ферментация пищевых волокон с образованием короткоцепочечных жирных кислот (далее – КЦЖК), включая ацетат, пропионат и бутират. Ацетат, под воздействием полезных бактерий таких, как Firmicutes, превращается в бутират. Бутират, в свою очередь, является ключевым источником энергии для колоноцитов и обладает выраженными противовоспалительными свойствами [13]. В случае нехватки ферментируемых волокон бактерии переключаются на энергетически менее выгодные источники для роста – аминокислоты или пищевые жиры. Это приводит к снижению ферментативной активности микробиоты и дефициту КЦЖК.

С КЦЖК связывают возможный механизм влияния кишечной микробиоты на дифференцировку Treg-клеток и системное воспаление [14]. Известно, что бутират и пропионат действуют, как ингибиторы деацетилазы гистонов. Ацетилирование гистонов, в свою очередь, увеличивает доступность транскрипционного аппарата и способствует транс-

крипции генов. Благодаря этому механизму КЦЖК могут действовать, как системные противовоспалительные или иммуносупрессивные молекулы. Несмотря на низкую концентрацию на периферии, пропионат и бутират могут так же оказывать влияние на периферические органы опосредованно, путем активации гормональной и нервной систем [15].

Модуляция кишечной проницаемости является еще одним механизмом, который может объяснить влияние микробиоты кишечника на развитие ряда воспалительных заболеваний. Слизистый барьер кишечника играет важную роль в блокировании проникновения микроорганизмов и токсинов, а также обеспечении абсорбции питательных веществ и воды [49]. На прочность и функцию кишечного барьера оказывают влияние ряд факторов, среди которых ключевыми являются диета, состав микробиоты кишечника и целостность иммунной системы слизистой оболочки [16, 17].

Диета с высоким содержанием пищевых волокон может оказывать влияние на состав кишечной микробиоты. Систематический обзор, посвященный влиянию пищевых волокон на состав микробиоты кишечника у здоровых взрослых, выявил увеличение количества Bifidobacterium и Lactobacillus spp., а также более высокую концентрацию бутирата в фекалиях [18].

Модуляция микробиоты кишечника с помощью пищевых факторов все чаще признается как потенциальный интервенционный подход для профилактики и лечения ряда ревматических заболеваний, включая РА [6].

## Нутриенты, активность РА, болевой синдром

### Омега-3/омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты (далее – ПНЖК)

Омега-3 ПНЖК относятся к семейству ненасыщенных жирных кислот, имеющих двойную углерод-углеродную связь в омега-3-позиции. Они входят в состав клеточных мембран и кровеносных сосудов, не синтезируются в нужных количествах в организме человека и являются одним из необходимых компонентов полноценного здорового питания. Основными источниками омега-3 ПНЖК в пище являются рыба, семена льна, морские водоросли, микроводоросли и др. К омега-3 ПНЖК относятся эйкозапентаеновая (далее – ЭПК), докозагексаеновая, эйкозатриеновая, эйкозатетраеновая, стириридовая, тетракозапентаеновая и др. кислоты. Омега-6 ПНЖК – это органические соединения, которые стабилизируют обменные процессы в организме и содержатся в кедровых орехах, тыквенных семечках, яйцах, фисташках,

косточковых маслах. Омега-3 ПНЖК – ЭПК и докозагексаеновая кислоты способствуют образованию противовоспалительных медиаторов резолвинов, протектинов и марезинов. Эти вещества инициируют завершение воспалительной реакции посредством ингибирования миграции макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления, уменьшения выработки провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа (далее – ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 (далее – ИЛ-1), интерлейкина-6 (далее – ИЛ-6), интерферона гамма), хемокинов, стимуляции продукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10 (далее – ИЛ-10), ингибирования циклооксигеназы и липооксигеназы [19]. Медиаторы воспаления, такие, как простагландины, гепоксилины и лейкотриены, образуются в процессе метаболизма арахидоновой кислоты (далее – АК), омега-6 жирной кислоты и играют важную роль в развитии воспалительных реакций. [20]. Низкое потребление ЭНК способствует накоплению АК, что приводит к увеличению количества провоспалительных эйкозаноидов. В случае снижения уровня АК синтез провоспалительных эйкозаноидов уменьшается, что приводит к уменьшению воспаления [21]. Понимание данного механизма привело к широкому применению омега-3 ПНЖК при ревматических и других заболеваниях, стимулировало проведение ряда дополнительных исследований по изучению влияния ПНЖК на активность РА, выраженность болевого синдрома, прогрессирование процесса.

Омега-3 ПНЖК реализуют свое действие в организме по нескольким направлениям: снижают продукцию провоспалительных цитокинов, модулируют Т-клеточную дифференцировку и аутоиммунный воспалительный ответ [22].

Результаты многоцентровых исследований последних лет показали, что омега-3 ПНЖК оказывают значительное положительное влияние на клинические исходы у пациентов с РА. Было продемонстрировано, что их повышенное потребление не только снижает интенсивность боли и воспаления, но и уменьшает активность заболевания [23, 24]. Эксперты рекомендуют включение диеты, богатой омега-3 ПНЖК, в стандарт лечения пациентов с РА на всех стадиях болезни. Рекомендуемые дозы омега-3 ПНЖК – 2 г/сутки; длительность приема для достижения эффекта должна составлять не менее трех месяцев [25].

### **Пищевые волокна**

Понимание значимости потребления продуктов питания с достаточным количеством пищевых волокон для поддержания целостности кишечного барьера и кишечной микробиоты инициировало проведение у пациентов с РА ряда серьезных исследований [16].

Было показано, что употребление пациентами с РА пищи, богатой клетчаткой, улучшает состав микробиоты кишечника, поддерживает целостность кишечного барьера, снижает риск попадания патогенов в кровоток и, тем самым, уменьшает воспаление [22, 26]. Увеличение потребления пациентами с РА клетчатки также сопровождается достоверным по сравнению с исходным уровнем снижением уровней С-реактивного белка (далее – СРБ), подтверждая, таким образом, наличие у клетчатки опосредованного противовоспалительного эффекта [22]. Следует отметить важность применения именно натуральной клетчатки. Исследование по влиянию растворимой клетчатки на динамику маркеров воспаления при включении ее в питание пациентов с РА не выявило достоверного снижения уровня СРБ при его оценке в динамике. Авторы делают вывод о том, что эффекты растворимой клетчатки, по всей вероятности, отличаются от результатов применения диеты с натуральными источниками пищевых волокон [27].

Следует отметить, что в достижении противовоспалительного эффекта при применении клетчатки значимую роль играют крахмалистые или некрахмалистые источники клетчатки, а также способ приготовления овощей. Некрахмалистые овощи, богатые клетчаткой и низкокалорийные, поддерживают здоровье кишечника и помогают контролировать вес. Крахмалистые овощи, напротив, более калорийны и оказывают негативный эффект [28]. Важно также учитывать не только вид овощей, но и способ их приготовления. При неправильном хранении или приготовлении в картофеле, баклажанах может содержаться соланин – гликоалкалоид, который способен увеличивать проницаемость кишечного барьера [28]. Жареные или сильно приправленные овощи так же могут оказать больше вреда, чем пользы, провоцируя воспаление [28].

### **Полифенолы**

Выявление у полифенолов антиоксидантных, противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств активизировало научный интерес к их применению при ряде заболеваний [29]. Рандомизированные клинические исследования, проведенные у пациентов с РА, подтвердили наличие у этого класса соединений способности снижать активный воспалительный процесс [29]. На фоне их применения было отмечено снижение показателей активности заболевания, оцениваемого по DAS-28 (Disease Activity Score-28), уровней СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и показателей окислительного стресса [29]. Наряду с этими эффектами, полифенолы оказались способ-

ными замедлять процесс снижения минеральной плотности костной ткани, индуцированный приемом глюкокортикоидов [30].

Согласно систематическому обзору, проведенному на основе анализа рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что применение пациентами таких специй, как куркумин, имбирь, шафран, корица, связано с улучшением показателей активности РА [29, 31]. Тем не менее, авторы отмечают, что полученные данные ограничены высоким риском смещения, что снижает общую надёжность сделанных выводов.

Анализ рандомизированных плацебо контролируемых исследований, проведенный под руководством Французского общества ревматологов в отношении исследования эффективности применения ряда пищевых добавок, содержащих полифенолы, позволяет сделать заключение о том, что добавки, содержащие шафран, корицу, чеснок, имбирь, сезамин и гранатовый концентрат, могут иметь потенциально положительное влияние на снижение активности РА [25]. Было выявлено несколько качественных исследований, продемонстрировавших благоприятное влияние пищевых добавок на суставной синдром у пациентов с РА. Это относится к применению шафрана в дозе 100 мг/сутки, корицы – 2 г/сутки, свежего чеснока – 2,5 г/сутки, имбиря – 1,5 г порошка/сутки, сезамина – 200 мг/сутки и гранатового концентрата – 500 мг/сутки. Эти специи традиционно используются в Азии благодаря их противовоспалительным свойствам. Текущие исследования не позволяют сделать окончательный вывод о том, обладают ли специи в форме пищевых добавок тем же эффектом, что и концентраты, используемые в клинических испытаниях. В связи с этим рабочая группа Французского общества ревматологов рекомендует упоминать данные добавки лишь условно, оставляя решение об их использовании на усмотрение врача и пациента [25].

### Витамины

Применение витаминных добавок при лечении пациентов с РА остается недостаточно обоснованным. Исследования по изучению эффективности витамина Е у пациентов с РА не выявили влияния его применения на показатели активности болезни, интенсивность болевого синдрома. Аналогичные результаты были отмечены и в отношении витамина К [32]. Не оказал достоверного влияния на активность РА и витамин D. Добавление в схему лечения пациентов с РА витамина D оправдано и рекомендуется лишь в случае выявления его дефицита [32].

Витаминные добавки могут быть полезны только в определенных случаях – при дефиците витамина D и необходимости предотвращения развития побочных эффектов

при приеме метотрексата (фолиевая кислота) [32, 33, 34].

Рекомендации Французского общества ревматологов так же не поддерживают целесообразность применения витаминов В9, D, Е, К или добавок с селеном и/или цинком пациентам с РА без выявления их дефицита [25].

### Ресвератрол

Ресвератрол – природный фитоалексин, производное транс-стильбена, полифенол. Синтезируется некоторыми растениями в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы. В экспериментах с мышами и крысами были выявлены противоопухолевые, противовоспалительные, кардиопротективные и другие положительные эффекты ресвератрола. Ресвератрол реализует свое действие несколькими путями – через ингибирование провоспалительных путей путем снижения экспрессии таких факторов, как NF-κB, каспаза-3, в том числе, через эпигенетическое моделирование микроРНК-21 [35]. Ресвератрол содержится в красном вине, шелковице, голубике, малине, клюкве, миндале, арахисе. Он снижает регуляцию микроРНК21 в различных моделях клеточных культур, что способствует его противовоспалительному эффекту, в том числе, через снижение экспрессии провоспалительных цитокинов – ФНО-α, ИЛ-1 бета, ИЛ-6, а также каспазы-3 [35, 37]. Однако, исследований, проведенных по изучению эффективности ресвератрола у пациентов с РА, в настоящее время недостаточно. В связи с этим ресвератрол не включен в рекомендации по питанию пациентов с ИВРЗ.

### Кофе и чай

Кофеин, содержащийся в кофе и чае, имеет потенциально как положительное, так и отрицательное влияние на течение РА [38]. Доказаны его иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства. Кофеин так же может изменять внутриклеточные кальциевые сигналы в лимфоцитах, что необходимо для их активации и эффекторной функции. В исследованиях на мышах и людях он способен подавлять ФНО-α со снижением пролиферации лимфоцитов и выработки антител, что частично осуществляется за счет ингибирования кофеином фосфодиэстеразы циклического аденозинмонофосфата. И в тоже время, как показывают результаты некоторых исследований, кофеин может повышать вероятность развития серопозитивного РА [39].

Наряду с кофеином, кофе в своем составе содержит кафестол, хлорогеновую кислоту и тригонеллин, которые могут оказывать дополнительное противовоспалительное и антиоксидантное действие [40]. Иссле-

дование по влиянию приема кофе на показатели активности воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявили более низкие уровни СРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и других воспалительных маркеров у пациентов, включающих кофе в свой рацион, при сравнении с пациентами, которые этот напиток не употребляли [41]. Влияние кофе на маркеры воспаления зависит от количества выпитых чашек. Так, у людей, выпивающих более четырех чашек кофе в день, наблюдалось увеличение уровней ИЛ-6 и других маркеров воспаления в отличие от лиц, употребляющих кофе в меньшем количестве [42].

Чай, как и кофе, оказывает многофакторное воздействие на организм человека, которое связано не только с кофеином. Чай в своем составе содержит ряд других полезных веществ – катехинов и других флавоноидов, которые обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Например, в зеленом чае содержится эпигаллокатехин-3-галлат (далее – ЭПКГЗГ), который является основным фитохимическим и флавоноидсодержащим катехином. Именно с ним связывают протективные свойства зеленого чая при аутоиммунных заболеваниях. По результатам проведенных исследований у пациентов с РА данный катехин способен ингибировать пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов в ответ на поликлональную или антиген-специфическую стимуляцию, а также препятствовать дифференцировке Th1 и Th17 за счет подавления их транскрипционных факторов [43]. ЭПКГЗГ так же способен модулировать внутриклеточные сигнальные пути через рецептор ламинина 67 кДа, снижая митохондриальную продукцию активных форм кислорода, что приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов, включая NF- $\kappa$ B. Это имеет несколько последующих эффектов, в том числе подавление продукции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 бета, циклооксигеназы-2 и матриксной металлопротеиназы 9 [44]. Исследования по изучению эффективности употребления зеленого чая на характер течения РА свидетельствуют о том, что пациенты, включающие в свой рацион питания чай в объеме более 750 мл в день, имеют более благоприятное течение заболевания [45, 46].

Ряд проведенных исследований по оценке эффективности черного чая у пациентов с РА не подтвердил достоверного снижения маркеров воспаления у данной категории пациентов [47, 48].

## Алкоголь

При проведении исследований по влиянию алкоголя на развитие аутоиммунных заболеваний было выявлено следующее. Алкоголь в низких и умеренных дозах продемонстрировал защитные свойства в отно-

шении развития диабета 1 типа, рассеянного склероза, системной красной волчанки и РА. Метаанализ, включивший 195 029 участников, среди которых было 1878 случаев РА, показал, что низкое или умеренное употребление алкоголя снижает риск развития РА [49]. Напротив, употребление больших доз алкоголя негативно сказывается на целостности кишечного барьера, микробиоте кишечника и, потенциально, может спровоцировать развитие РА [49].

## Сладкие газированные напитки

Высокое потребление сладких газированных напитков негативно сказывается на микробиоте кишечника. Эти продукты способствуют увеличению штаммов *Prevotella copri*, ассоциированных с повышенным уровнем аминокислот с разветвленной цепью, и снижению численности *Lactobacillus*. Эти изменения в составе микробиоты способствуют усилению воспалительных процессов в кишечнике [50]. Помимо этого, сладкие газированные напитки содержат кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, обладают высокой гликемической нагрузкой и приводят к резкому увеличению уровней глюкозы и инсулина в крови. Это может способствовать возникновению инсулинорезистентности и повышению уровней воспалительных биомаркеров [50].

## Диеты, активность РА

В настоящее время предпринимается попытка выработки единой концепции диетотерапии при РА. В качестве потенциально полезных диет рассматривают средиземноморскую диету, элиминационную, противовоспалительную, безглютеновую, веганскую, вегетарианскую, диету с низким содержанием натрия.

Эффективность данных диет подтверждена рядом исследований. Наибольшую доказательную базу в настоящее время имеет средиземноморская диета, которая включена в рекомендации Французского общества ревматологов по питанию [25].

## Средиземноморская диета

Ее основные рекомендации включают:

- употребление жирных сортов рыбы (сардины, лосось, морской скат, морской окунь и форель) не менее двух раз в неделю;
- еженедельное потребление других видов рыбы и птицы;
- потребление в значительных количествах бобовых культур, цельнозерновых продуктов;

- употребление 5 или более овощей и фруктов в день, предпочтительно сезонных и произрастающих в данной местности;

- оливковое масло первого отжима должно быть включено в рацион питания ежедневно;

- употребление в небольших количествах красного сухого вина;

- рекомендуется ограничить употребление красного мяса до 1-2-х раз в месяц;

- снизить потребление сахара и соли.

Эффективность средиземноморской диеты связывают с наличием в ней большого количества пищевых волокон, полифенолов и правильного соотношения омега-3/омега-6 ПНЖК, которые приводят к модуляции кишечной микробиоты, увеличению количества КЦЖК, улучшению барьерной функции кишечника и, как следствие, снижению системного воспаления.

Накоплено большое количество исследований, доказывающих ее эффективность при ИВРЗ, включая РА. Применение данной диеты способствует уменьшению выраженности болевого синдрома, снижению маркеров воспаления и кардиометаболических рисков [51].

Из популярных подходов к питанию выделяют несколько других типов диет, которые активно изучаются в отношении их эффективности, накапливается опыт по их применению у пациентов с ИВРЗ.

### **Противовоспалительная диета**

Противовоспалительная диета направлена на снижение воспаления за счёт уменьшения потребления насыщенных жиров, сахара и переработанных продуктов, с акцентом на прием продуктов богатых антиоксидантами, полиненасыщенными жирными кислотами и растительными компонентами. Применение данной диеты у пациентов с РА выявило незначительный симптоматический эффект в виде снижения выраженности болевого синдрома, достоверное снижение показателя активности болезни, оцениваемого по DAS28. Для подтверждения клинической значимости диеты и ее включения в рекомендации требуется проведение дополнительных исследований [52].

### **Элиминационная диета**

Элиминационная диета предполагает поэтапное исключение продуктов (глютеносодержащих, яиц, молочных продуктов и др), для выявления индивидуальных триггеров, которые провоцируют воспаление. Осуществляется под контролем врача-диетолога.

Применение данной диеты у пациентов с РА подтвердило значимую роль пищевых триггеров в поддержании боли и воспаления [53]. При включении триггеров в рацион питания отмечалось достоверное ухудшение клинических показателей – длительности утренней скованности, боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале, числа болезненных и припухших суставов, индекса Ричи. Было выявлено повышение уровня СОЭ, СРБ, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-1 бета. Авторы делают вывод о том, что потенциальные пищевые триггеры могут ухудшать течение РА [54].

Причина не включения данного вида диеты в рекомендации – отсутствие достаточного количества качественных исследований и публикаций для анализа. Сложность связана с индивидуальной вариативностью ответов на различные продукты: один и тот же потенциальный антиген может по-разному переноситься разными пациентами, что затрудняет унификацию подходов к проведению исследований и требует персонализированного подхода при назначении диеты.

### **Безглютеновая диета**

Безглютеновая диета предполагает исключение из рациона продуктов, содержащих глютен. Глютеносодержащие продукты включают муку, пшеничный крахмал, панировочные сухари, макаронные изделия, мюсли и все хлебобулочные изделия. Глютен так же присутствует в продуктах, подвергающихся технологической обработке с использованием связующих компонентов. При разработке рекомендаций по питанию, инициированных Французским обществом ревматологов, была изучена эффективность безглютеновой диеты. Несмотря на то, что пациенты сообщали об улучшении симптомов после исключения глютена, ни одно рандомизированное исследование не исследовало эффекты только безглютеновой диеты: часть пациентов сочетало данную диету с голоданием. Эксперты, не включили безглютеновую диету в рекомендации вследствие недостаточности доказательной базы, подтверждающей ее эффективность. Вывод экспертов – эта диета полезна и может назначаться только пациентам с подтвержденным диагнозом целиакии [25].

### **Диета с низким содержанием натрия**

Данная диета предполагает употребление натрия не более 2 г в сутки (в одной чайной ложке содержится 2,3 г натрия). Эта диета может быть рекомендована прежде всего пациентам, принимающим препараты глюкокортикоидных гормонов, так как она помо-



гает снизить вероятность повышения артериального давления и развитие отеков. Было показано, что спустя три недели применения низко-натриевой диеты у пациентов с РА и системной красной волчанкой отмечалось снижение уровней трансформирующего фактора роста  $\beta$ , ИЛ-9 и Th17-клеток. При возобновлении нормо-натриевой диеты все показатели повышались уже через две недели [57].

### **Веганская диета**

Веганская диета – это наиболее строгая форма вегетарианства, исключающая употребление всех продуктов животного происхождения – мяса, молочных продуктов, яиц, рыбы, морепродуктов. Веганская диета представляет интерес для пациентов с РА вследствие богатого содержания антиоксидантов и пищевых волокон. Она ассоциируется со значительным снижением уровня окисленных липопротеинов низкой плотности, анти-бета-лактоглобулина и антиглиадина, а также с уменьшением выраженности симптомов РА [58].

При проведении слепого плацебо контролируемого исследования, в котором участвовали 24 пациента с умеренным и тяжелым РА, соблюдение веганской диеты с очень низким содержанием жиров (менее 10%) в течение 4 недель привело к значительному снижению веса и уменьшению симптомов заболевания, за исключением продолжительности утренней скованности [59]. Эксперты, при рассмотрении рекомендаций по питанию под эгидой Французского общества ревматологов, пришли к заключению о нецелесообразности включения диеты в практические рекомендации с целью контроля активности ИВРЗ из-за низкого уровня доказательности [60].

### **Вегетарианская диета**

Вегетарианская диета, исключающая мясо и богатая растительными белками, так же рассматривается, как полезная. Данные исследований по ее эффективности с позиций доказательной медицины пока ограничены. Имеются результаты исследований, подтверждающие ее положительное влияние на клинические проявления РА. У пациентов отмечалось снижение выраженности болевого синдрома, улучшение функции суставов, а также уменьшение количества болезненных и воспаленных суставов. Несмотря на выраженное клиническое улучшение, достоверного снижения маркеров воспаления выявлено не было [59].

### **Рекомендации по питанию, основанные на принципах доказательной медицины**

Анализ результатов исследований, представленных в систематических обзорах и метаанализах, проведенный рабочей группой Европейской Лиги борьбы против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) для разработки рекомендаций по образу жизни пациентов с аутоиммунными и мышечно-скелетными заболеваниями, показал, что на данный момент нет единых убедительных данных о существенном влиянии какой-либо одной диеты на исход РА. Эффект при их применении может быть связан со снижением массы тела, повышением качества жизни и, как следствие, уменьшением уровня маркеров воспаления. Тем не менее, эксперты делают заключение о том, что здоровое и сбалансированное питание остаётся важным компонентом общей стратегии поддержания здоровья пациентов [61].

Опубликованные в последующем рекомендации Французского общества ревматологов (2022 год), основанные на анализе большого количества публикаций, определили 7 основных принципов и 9 рекомендаций, которых необходимо придерживаться при ведении пациентов с ИВРЗ, включая РА [25].

Основные принципы включают следующие положения:

- рекомендации по питанию не заменяют фармакологическое лечение ИВРЗ;
- должны основываться на данных научной литературы;
- нутритивная поддержка должна быть интегрирована в общий уход за пациентами, страдающими ИВРЗ;
- изменение диетических привычек может помочь пациентам активно участвовать в общем лечении своего ИВРЗ;
- рекомендации по питанию, данные пациентам с ИВРЗ, должны учитывать кардиометаболические аспекты и особенности костного метаболизма;
- культурный и социально-экономический контекст;
- рекомендации по питанию неотделимы от пропаганды физических упражнений.

Эксперты рабочей группы рекомендуют:

- пациентам с избыточной массой тела или ожирением необходимо осуществлять поддержку по снижению массы тела. Это важно для контроля активности ревматического заболевания. Снижение массы тела оказывает положительный кардиометаболический и психологический эффекты;
- прием полиненасыщенных жирных кислот – омега-3 ПНЖК в дозе более 2 г в сутки с целью облегчения симптомов у пациентов с РА и, вероятно, у пациентов с другими им-

муновоспалительными ревматическими заболеваниями;

– средиземноморская диета может быть предложена пациентам с РА и, вероятно, тем, кто страдает другими ИВРЗ, учитывая ее влияние на суставной синдром и кардиометаболические заболевания.

Эксперты не рекомендуют при ИВРЗ:

– безглютеновую диету в отсутствие глютеновой энтеропатии, голодание и веганскую диету с целью контроля активности воспалительного процесса ввиду отсутствия на момент разработки рекомендаций достаточно количества качественных исследований;

– отказ от молочных продуктов;

– прием витаминов В9, D, E, K или микроэлементов – добавок с селеном и/или цинком с целью контроля активности воспалительного процесса;

– прием добавок – шафрана, корицы, чеснока, имбиря, сезамина, концентрата граната вследствие ограниченного количества исследований, подтверждающих их эффективность.

## Заключение

Таким образом, нутритивная поддержка является важной составляющей лечения пациентов с РА. Накопившиеся данные научных исследований по влиянию компонентов питания на процессы, происходящие в организме через модуляцию экзогенной микроРНК, микробиоту кишечника, позволяют рассматривать питание как дополнительное «лекарственное средство», позволяющее контролировать воспаление и боль при РА.

Согласно результатам представленных исследований, применение диеты, богатой

омега-3 ПНЖК с соблюдением баланса омега-3/омега-6 ПНЖК, полифенолами и пищевыми волокнами, может уменьшить системное воспаление посредством модулирования микробиоты кишечника, повышения его барьерной функции что, в свою очередь, может снизить активность РА. Всеми этими свойствами обладает средиземноморская диета, которую эксперты рекомендуют пациентам с РА и другими ИВРЗ. Добавки омега-3 ПНЖК рекомендованы всем пациентам с РА в дозе более 2 г/сутки продолжительностью не менее трех месяцев.

Использование биодобавок с полифенолами остается перспективным, но требует проведения дальнейших исследований для точного определения режимов дозирования и безопасности применения. Существующие данные о противовоспалительных и антиоксидантных свойствах полифенолов позволяют рекомендовать пациентам с РА ежедневное употребление продуктов, богатых ими.

Не рекомендуется пациентам с РА употребление продуктов, содержащих транс жиры, продукты с высоким гликемическим индексом, с повышенным содержанием соли, сахара, поскольку данные нутриенты способны инициировать и поддерживать воспалительный процесс.

Индивидуальное сбалансированное питание, учитывающее особенности здоровья пациента, его метаболизм и потребности, является важной частью персонализированного лечения пациентов с РА. Глубокое понимание влияния питания на течение РА позволяет разработать наиболее подходящую для пациента диетическую стратегию и оптимальный режим питания.

## REFERENCES

1. Moskvicheva M., Sopova O. Nutrition as a risk factor for noncommunicable diseases. *Vrach*, 2017, no. 7, pp. 81–83. (in Russian).
2. Chen Q., Zhang F., Dong L. et al. SIDT1-dependent absorption in the stomach mediates host uptake of dietary and orally administered microRNAs. *Cell Res*, 2021, vol. 31(3), pp. 247–258. doi: 10.1038/s41422-020-0389-3.
3. Holscher, H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 2017, 8(2):172–184. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756.
4. Kocic H., Damiani G., Stamenkovic B. et al. Dietary compounds as potential modulators of microRNA expression in psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, vol. 7(10), pp. 2040622319864805. doi: 10.1177/2040622319864805. eCollection 2019.
5. Cifuentes A. Food analysis and foodomics. *Electrophoresis*, 2018, vol. 39(13), pp. 1525–1526. doi: 10.1002/elps.201870106.
6. Paolino S., Pacini G., Patanè M. et al. Interactions between microbiota, diet/nutrients and immune/inflammatory response in rheumatic diseases: Focus on rheumatoid arthritis. *Reumatologia*, 2019, vol. 57, pp. 151–157. doi: 10.5114/reum.2019.86425.
7. Heutz J, de Jong P.H.P. Possibilities for personalised medicine in rheumatoid arthritis: hype or hope. *RMD Open*, 2021, vol. 7(3), pp. e001653. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001653.
8. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet*, 2004, vol. 5(7), pp. 522–531. doi: 10.1038/nrg1379.
9. Bladé C., Baselga-Escudero L., Salvadó M.-J., Arola-Arnal A. MiRNAs, polyphenols, and chronic disease. *Mol Nutr Food Res*, 2013, vol. 57(1), pp. 58–70. doi: 10.1002/mnfr.201200454.
10. Lee Y., Im E. Regulation of miRNAs by Natural Antioxidants in Cardiovascular Diseases: Focus on SIRT1 and eNOS. *Antioxidants (Basel)*, 2021, vol. 10(3), pp. 377. doi: 10.3390/antiox10030377.
11. Boele J., Persson H., Shin J.W., et al. PAPD5-mediated 3' adenylation and subsequent degradation of miR-21 is disrupted in proliferative disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, vol. 111(31), pp. 11467–11472. doi: 10.1073/pnas.1317751111.
12. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2009, vol. 9(5), pp. 313–323. doi: 10.1038/nri2515.
13. Steliou K., Boosalis M.S., Perrine S.P. et al. Butyrate histone deacetylase inhibitors. *Biores Open Access*, 2012, vol. 1(4), pp. 192–198. doi: 10.1089/biores.2012.0223.
14. Koh A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 2016, vol. 165(6), pp. 1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
15. So D., Whelan K., Rossi M. et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2018, vol. 107(6), pp. 965–983. doi: 10.1093/ajcn/nqy041.
16. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*, 2017, vol. 23(8), pp. 598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
17. De Santis S., Cavalcanti E., Mastrorandi M., Jirillo E., Chieppa M. Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Front Immunol*, 2015, vol. 7(6), pp. 612. doi: 10.3389/fimmu.2015.00612.
18. Zhao T., Wei Y., Zhu Y. et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol*, 2022, vol. 8(13), pp. 1007165. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007165.
19. Calder P.C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*, 2006, vol. 83(6 Suppl), pp. 1505S–1519S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1505S.

20. Karateev A.E., Aleinikova T.L. Eicosanoids and inflammation. *Modern rheumatology journal*, 2016, vol. 10(4), pp. 73–86. (in Russian).
21. Siriwardhana N., Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Food Nutr Res*, 2012, vol. 65, pp. 211–222. doi: 10.1016/B978-0-12-416003-3.00013-5.
22. Alwarith J., Kahleova H., Rembert E. et al. Nutrition Interventions in Rheumatoid Arthritis: The Potential Use of Plant-Based Diets. A Review. *Front Nutr*, 2019, vol. 10(6), pp. 141. doi: 10.3389/fnut.2019.00141.
23. Tański W., Świętoniowska-Lonc N., Tabin M., Jankowska-Polańska B. The Relationship between Fatty Acids and the Development, Course and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*, 2022, vol. 14(5), pp. 1030. doi: 10.3390/nu14051030.
24. Sigaux J., Mathieu S., Nguyen Y. et al. Impact of type and dose of oral polyunsaturated fatty acid supplementation on disease activity in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, 2022, vol. 24(1), pp. 100. doi: 10.1186/s13075-022-02781-2.
25. Daien C., Czernichow S., Letarouilly J-G. et al. Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*, 2022, vol. 89(2), pp. 105319. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105319.
26. Zhao T., Wei Y., Zhu Y. et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol*, 2022, vol. 8(13), pp. 1007165. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007165.
27. King D.E., Mainous A.G., Egan B.M., Woolson R.F., Geesey M.E. Effect of psyllium fiber supplementation on C-reactive protein: the trial to reduce inflammatory markers (TRIM). *Ann Fam Med*, 2008, vol. 6(2), pp. 100–106. doi: 10.1370/afm.819.
28. Gioia C., Lucchino B., Tarsitano M.G., Iannuccelli C., Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*, 2020, vol. 12, pp. 1456. doi: 10.3390/nu12051456.
29. Panche A.N., Diwan A.D., Chandra S.R. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*, 2016, vol. 29(5), pp. e47. doi: 10.1017/jns.2016.41.
30. Sung S., Kwon D., Um E., Kim B. Could Polyphenols Help in the Control of Rheumatoid Arthritis? *Molecules*, 2019, vol. 24(8), pp. 1589. doi: 10.3390/molecules24081589.
31. Letarouilly J.G., Sanchez P., Nguyen Y. et al. Efficacy of Spice Supplementation in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Nutrients*, 2020, vol. 12(12), pp. 3800. doi: 10.3390/nu12123800.
32. Nguyen Y., Sigaux J., Letarouilly J-G. et al. Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 2020, vol. 13(1), pp. 107. doi: 10.3390/nu13010107.
33. Vojinovic J., Tincani A., Sulli A. et al. European multicentre pilot survey to assess vitamin D status in rheumatoid arthritis patients and early development of a new patient-reported Outcome questionnaire (D-PRO). *Autoimmun Rev*, 2017, vol. 16, pp. 548–554. doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.002.
34. Cutolo M., Soldano S., Sulli A. et al. Emanuele Gotelli. Influence of Seasonal Vitamin D Changes on Clinical Manifestations of Rheumatoid Arthritis and Systemic Sclerosis. *Front Immunol*, 2021, vol. 12, pp. 683665. doi: 10.3389/fimmu.2021.683665.
35. Boele J., Persson H., Shin J.W., et al. PAPDS-mediated 3' adenylation and subsequent degradation of miR-21 is disrupted in proliferative disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, vol. 111(31), pp. 11467–11472. doi: 10.1073/pnas.1317751111.
36. Kciuk M., Garg A., Rohilla M. et al. Therapeutic Potential of Plant-Derived Compounds and Plant Extracts in Rheumatoid Arthritis-Comprehensive Review. *Antioxidants (Basel)*, 2024, vol. 13(7), pp. 775. doi: 10.3390/antiox13070775.
37. Tomé-Carneiro J., Larrosa M., Yáñez-Gascón M.J. et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res*, 2013 vol. 72, pp. 69–82. doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.011.
38. Horrigan L.A., Kelly J.P., Connor T.J. Immunomodulatory effects of caffeine: Friend or foe? *Pharmacol Ther*, 2006, vol. 111, pp. 877–892.
39. Ritter M., Hohenberger K., Alter P. et al. Caffeine inhibits cytokine expression in lymphocytes. *Cytokine*, 2005, vol. 30(4), pp. 177–181. doi: 10.1016/j.cyto.2004.12.013.
40. Frost-Meyer N.J., Logomarsino J.V. Impact of coffee components on inflammatory markers: a review. *J Funct Foods*, 2012, vol. 4(4), pp. 819–830. doi: 10.1016/j.jff.2012.05.010.
41. Schulze M.B., Hoffmann K., Manson J.E. et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*, 2005, vol. 82, pp. 675–684. doi: 10.1093/ajcn/82.3.675.
42. Begg C.B., Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 1994, vol. 50, pp. 1088–1101. doi: 10.2307/2533446.
43. Ghavipour M., Sotoudeh G., Tavakoli E. et al. Pomegranate extract alleviates disease activity and some blood biomarkers of inflammation and oxidative stress in Rheumatoid Arthritis patients. *Eur J Clin Nutr*, 2016, vol. 71(1), pp. 92–96. doi: 10.1038/ejcn.2016.151.
44. Ghavipour M., Sotoudeh G., Tavakoli E. et al. Pomegranate extract alleviates disease activity and some blood biomarkers of inflammation and oxidative stress in Rheumatoid Arthritis patients. *Eur J Clin Nutr*, 2017, vol. 71(1), pp. 92–96. doi: 10.1038/ejcn.2016.151.
45. Jin J., Li J., Gan Y. et al. Tea consumption is associated with decreased disease activity of rheumatoid arthritis in a real-world, large-scale study. *Ann Nutr Metab*, 2020, vol. 76(1), pp. 54–61. doi: 10.1159/000505952.
46. Ohishi T., Goto S., Monira P. et al. Anti-inflammatory action of green tea. *Antiinflamm Anti-allergy Agents Med Chem*, 2016, vol. 15(2), pp. 74–90. doi: 10.2174/1871523015666160915154443.
47. De Maat M., Pijl H., Kluff C., Princen H. Consumption of black and green tea has no effect on inflammation, haemostasis and endothelial markers in smoking healthy individuals. *Eur J Clin Nutr*, 2000, vol. 54(10), pp. 757–763. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601084.
48. Widlansky M.E., Duffy S.J., Hamburg N.M. et al. Effects of black tea consumption on plasma catechins and markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med*, 2005, vol. 38(4), pp. 499–506. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.013.
49. Azizov V., Zaiss M.M. Alcohol consumption in rheumatoid arthritis: a pathway through the immune system. *Nutrients*, 2021, vol. 13, pp. 1324. doi: 10.3390/nu13041324.
50. Yang Hu, Costenbader K.H., Gao X. et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr*, 2014, vol. 100(3), pp. 959–967. doi: 10.3945/ajcn.114.086918.
51. Sköldstam L., Hagfors L., Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, vol. 62(3), pp. 208–214. doi: 10.1136/ard.62.3.208.
52. Vadell A.K.E., Bärebring L., Hulander E. et al. Anti-inflammatory diet in rheumatoid arthritis (adira) – a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr*, 2020, vol. 111(6), pp. 1203–1213. doi: 10.1093/ajcn/nqaa019.
53. Khanna S., Jaiswal K.S., Gupta B. Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary interventions. *Front Nutr*, 2017, vol. 4, pp. 52. doi: 10.3389/fnut.2017.00052.
54. Karatay S., Erdem T., Yildirim K. et al. The effect of individualized diet challenges consisting of allergenic foods on TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, vol. 43(11), pp. 1429–1433. doi: 10.1093/rheumatology/keh366.
55. Kjeldsen-Kragh J., Haugen M., Borchgrevink C.F. et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1991, vol. 338(8772), pp. 899–902. doi: 10.1016/0140-6736(91)91770-u.
56. Elkan A.C., Sjöberg B., Kolsrud B. et al. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(2), p. R34. doi: 10.1186/ar2388.
57. Scrivero R., Massaro L., Barbati C. et al. The role of dietary sodium intake on the modulation of T helper 17 cells and regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *PLoS One*, 2017, vol. 12(9), Article e0184449. doi: 10.1371/journal.pone.0184449.
58. Elkan A.C., Sjöberg B., Kolsrud B. et al. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: A randomized study. *Arthritis Res Ther*, 2008, vol. 10(2), p. R34. doi: 10.1186/ar2388.
59. McDougall J., Bruce B., Spiller G., Westerdahl J., McDougall M. Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med*, 2002, vol. 8(1), pp. 71–75. doi: 10.1089/10755302753507195.
60. Daien C., Czernichow S., Letarouilly J-G. et al. Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*, 2022, vol. 89(2), pp. 105319. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105319.
61. Gwinnutt J.M., Wiecezorek M., Rodríguez-Carrijo J. et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*, 2022, vol. 8(2), pp. e002167. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002167.