

Степанов Е.А., Баясхаланова Ц.Б., Фефелова Е.В.,

Степанов А.В., Терешков П.П., Степанова М.О., Цыбиков Н.Н.

ИЗМЕНЕНИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ ТРИПТОФАНА И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ТКАНИ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ СУСТАВА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования: выявить изменения метаболизма триптофана и цитокинов в ткани синовиальной оболочки сустава при ревматоидном артрите.

Материалы и методы исследования. Опыты были проведены на 40 крысах линии WISTAR. В начале исследования каждому животному экспериментальных групп была выполнена внутривенная инъекция раствора коллагена 2 типа (Chondrex, Inc., США) в неполном адьюванте Фрейнда. В тканях синовиальной оболочки коленного сустава определяли содержание триптофана, кинуренина, 3-гидроксикинуренина, L-5-гидротриптофана методом ВЭЖХ с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией, и концентрацию цитокинов: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNFα. Их определяли с помощью наборов для мультиплексного анализа Rat Inflammation Panel V02 (Biolegend, США) на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3.

Результаты. Было установлено, что концентрация цитокинов: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNFα была высокой в острый период развития ревматоидного артрита. При экспериментальном ревматоидном артрите повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути и снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути. Установлены прямые корреляционные связи IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNFα с содержанием метаболитов триптофана по кинурениновому и серотониновому пути.

Выводы. При ревматоидном артрите изменяется метаболизм триптофана и содержание IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNFα.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метаболиты триптофана, цитокины

Stepanov E.A., Bayaskhalanova C.B., Fefelova E.V.,

Stepanov A.V., Tereshkov P.P., Stepanova M.O., Tsybikov N.N.

CHANGES IN TRYPTOPHAN METABOLISM AND CYTOKINE CONCENTRATION IN SYNOVIAL JOINT TISSUE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000

The aim of the research. To identify changes in tryptophan and cytokine metabolism in synovial joint tissue in rheumatoid arthritis.

Research materials and methods. The experiments were performed on 40 WISTAR rats. At the beginning of the study, each animal of the experimental groups received an intraperitoneal injection of collagen type 2 solution (Chondrex, Inc., USA) in Freund's incomplete adjuvant. The content of tryptophan, kynurenine, 3-hydroxykinurinine, L-5-hydroxytryptophan by HPLC with fluorimetric and spectrophotometric detection, and the concentration of cytokines: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNFα were determined in the tissues of the synovial membrane of the knee joint. They were determined using Rat Inflammation Panel V02 multiplex assay kits (Biolegend, USA) on a Cytomics FC500 flow cytometer (Beckman Coulter, USA). Statistical analysis was performed using the Jamovi program version 2.3.

Results. The concentration of cytokines: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNFα was found to be high during the acute development of rheumatoid arthritis. With experimental rheumatoid arthritis, the content of tryptophan

metabolites along the kynurenine pathway increases and the concentration of metabolites along the serotonin pathway decreases. Direct positive correlations of IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNFa with the content of tryptophan metabolites along the kynurenine pathway have been established.

Conclusions. *Tryptophan metabolism and IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, and TNFa content are altered in rheumatoid arthritis.*

Keywords: *rheumatoid arthritis, tryptophan metabolites, cytokines*

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, включает в себя воспаление как синовиальной оболочки, так и соединительной ткани суставов. Причина заболевания неизвестна, хотя важную роль могут играть определенные факторы, такие как генетика, эпигенетика, наличие антител к цитруллинированному белку (АСРА) и ревматоидного фактора (РФ), микробиом и иммунная система. Хотя лечение противоревматическими препаратами контролирует воспаление и уменьшает разрушение костей, общие показатели ремиссии РА по-прежнему остаются на низком уровне. Поэтому выяснение патогенеза РА крайне необходимо [1].

Воспаление, возникающее у пациентов с РА, обусловлено клеточно-опосредованным иммунным ответом. Это заболевание характеризуется наличием провоспалительной среды за счет таких цитокинов, как фактор некроза опухоли TNF- α и интерлейкин IL-6, а также снижением количества регуляторных Т-клеток (Tregs) [2]. Цитокины, влияющие на Т- и В-лимфоциты, играют ключевую роль, усиливая иммунный ответ на собственные ткани [3]. Дисбаланс между клетками Th17 и Treg, преждевременное старение Т-лимфоцитов и чрезмерная выработка антител плазмócитами не только усугубляют воспаление, но и ускоряют разрушение костей [4].

Ревматоидная синовиальная оболочка содержит большое количество CD4+ Т-клеток, что указывает на патогенную роль Т-лимфоцитов при этом заболевании. В-клетки также участвуют в патогенезе заболевания путем повышенного синтеза аутоантител к коллагену, излишнего стимулирования Т-клеточного звена иммунной системы посредством экспрессии костимулирующих молекул, повышенной выработкой в большей степени провоспалительных цитокинов [5].

Производные триптофана проявляют иммуномодулирующие свойства, которые могут как усугублять, так и облегчать воспаление при РА [6]. Так, при воспалительном артрите и связанных с ним заболеваниях кинуренин защищает от развития заболевания, а ингибирование или удаление индоламин-2,3-диоксигеназы увеличивает его тяжесть. Данные по участию метаболитов триптофана в развитии РА являются довольно противоречивыми [7].

Цель исследования.

Целью настоящего исследования явилось выявление изменений метаболизма триптофана и цитокинов в ткани синовиальной оболочки сустава при ревматоидном артрите.

Материалы и методы исследования.

Исследование было проведено на 40 крысах линии WISTAR, средний возраст особей – 18–20 недель, вес – 200–300 г. В ходе эксперимента они были разделены на 4 группы (по 10 животных), три из которых экспериментальные, четвертая – контроль. В начале исследования каждому животному экспериментальных групп была выполнена внутрибрюшинная инъекция раствора коллагена 2 типа (Chondrex, Inc., США) в неполном адьюванте Фрейнда [8].

Эксперимент проводился в соответствии с национальными рекомендациями для ухода и использования лабораторных животных и ухода за ними, одобренными Комитетом по этике животных. Эксперимент проводили на минимальном количестве животных в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным Советом Медицинских Научных Обществ (CIJVS) в 1985 г. По окончании эксперимента животных забивали передозировкой фторотанового наркоза. Протокол локального этического комитета №124 от 10.11. 2022 г.

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 7, 14, 21 дни, далее осуществляли забор материала (суставы с околосуставными тканями) на морфологическое и иммуногистохимическое исследование. Оценку содержания метаболитов триптофана у животных, выведенных из эксперимента,

выполняли путем забора синовиальной сумки коленных суставов, после чего полученный материал взвешивали и пропорционально весу добавляли фосфатный буферный раствор. Затем осуществляли гомогенизацию при помощи гомогенизатора QIAGEN TISSUELYSER LT. В тканях определяли содержание триптофана (TRP), кинуренина (KYN), 3- гидрокскинуридина (ЗНКYN), L-5-гидротриптофана (5HTrp) методом ВЭЖХ с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией.

Концентрацию интерлейкинов IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, фактора некроза опухоли – TNF α определяли в гомогенате тканей синовиальной сумки коленных суставов, используя наборы для мультиплексного анализа Rat Inflammation Panel V02 (Biolegend, США) с помощью проточного цитофлуориметра Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение количественных признаков выполняли с применением критерия Краскела–Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони проводилось по парное сравнение с помощью критерия Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера. Корреляционная зависимость определялась с использованием ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение.

На первом этапе мы решили оценить при экспериментальном РА изменения в работе клеток, участвующих в иммунных реакциях по уровню наиболее известных цитокинов (табл. 1).

Таблица 1.

Концентрация цитокинов при экспериментальном ревматоидном артрите в гомогенате тканей синовиальной оболочки сустава

Показатель	Интактная группа	Индукцированный ревматоидный артрит		
		7 сутки	14 сутки	21 сутки
	1	2	3	4
IL10 пг/мл	37,2 (32, 2; 41,8)	500,3 (402,4; 555,7)*	135,5 (114,6; 156,7)	36,5 (31,8;42,7)**
TNF α пг/мл	11,4 (8,9; 14,1)	93,2 (85,7; 99,4)*	12,6 (8,9; 15,8)	13,1 (11,2; 16,2)**
IL18 пг/мл	93,5 (87,3; 99,6)	140 (134,3; 147,6)*	102 (96,7; 108,1)	52,8 (48,3; 57,1)**
IL1b пг/мл	23,9 (20,3; 26,7)	114,4 (109,8; 119,6)*	65,5 (61,3; 70,5)	23,8 (20,9; 27,1)**
IL6 пг/мл	185,6 (179,1; 192,7)	622,9 (610,4;636,8)*	250,8 (242,4; 259,6)	222,1 (213,2; 232,4)**
IL17A пг/мл	36,1 (31,7; 42,9)	52,8 (45,6; 60,2) *	46,6 (38,8; 52,4)	42,7 (35,9; 49,1) **

Примечание: * $p < 0,05$ между 1 и 2 группами.

** $p < 0,05$. между 2 и 4 группами

Было установлено, что содержание IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNF α резко возрастает к 7 суткам экспериментального РА (острый период). Наибольшее увеличение наблюдалось в остром периоде у противовоспалительного цитокина IL10 в 13,5 раз. К 21 суткам содержание молекул IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNF α снижается.

РА связан как с местными, так и с системными воспалительными процессами за счет aberrантной регуляции воспалительных путей и дисбаланса нескольких медиаторов воспаления. Несмотря на то, что некоторые цитокины обладают двоякой функцией во многих иммунных реакциях чаще TNF- α , IL-6, IL-17, IL-18 и IL-1b усиливают воспаление и рекрутирование лейкоцитов, в то время как контррегуляторные цитокины IL-4 и IL-10 уменьшают воспаление. Нарушение регуляции и дисбаланс этих систем является

механизмом аутоиммунной дисфункции, наблюдаемой при РА. Активированные макрофаги в тканях суставов больных РА секретируют различные провоспалительные цитокины. Так, TNF- α активирует фибробласты, а IL-1 β вызывает их пролиферацию. Эта цепочка реакций впоследствии активирует ядерный фактор транскрипции-kB (NF-kB), который является одним из основных воспалительных путей, наблюдаемых при РА. В этом пути рецептор-активатор лиганда ядерного фактора каппа-B (RANKL), который посредством повышенной активности остеокластов участвует в регенерации и ремоделировании кости, одновременно запускается и продуцирует высокие уровни IL-1 β , TNF- α и IL-6 [9]. Повышенная экспрессия NF-kB также приводит к увеличению уровня металлопротеиназ (ММП), особенно ММП-2 и ММП-9, которые являются ферментами, ответственными за разрушение хряща в синовиальной жидкости пациентов с РА. Кроме того, IL-18 обнаруживается в относительно более высоких концентрациях в синовиальных тканях пациентов с РА, что также посредством активации NF-kB индуцирует выработку IFN- γ Т-клетками и естественными клетками-киллерами в синовиальных тканях. Экспрессия IL-17 и IL-6 в сыворотке коррелируют с клинической активностью заболевания РА. Таким образом, цитокиновые процессы, ответственные за прогрессирование заболевания и воспаление при РА, включают сложные механизмы обратной связи, главным образом, между интерлейкинами IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18 и TNF- α [10]. IL-10 ингибирует как созревание, так и дифференцировку остеокластов. Высокий уровень IL-10 ингибирует активность провоспалительных цитокинов и также снижает экспрессию IL-6 и TNF- α [11].

С патогенезом РА связано большое количество разнообразных клеточных реакций, которые включают активацию воспалительных клеток, экспрессию различных цитокинов, локальных факторов роста и локальный ангиогенез. Предполагается, что стойкое воспаление при РА обусловлено взаимодействием Т-клеток, макрофагов и фибробластов. Нарушение аутоотолерантности и активация антигенспецифичных Т-клеток антигенпрезентирующими клетками, особенно дендритными, является решающим этапом в развитии аутоиммунных заболеваний [12, 13]. Воспаленные суставы характеризуются тяжелым синовитом и эрозией прилегающих хрящей и костей. Одной из причин повреждения тканей является обилие провоспалительных цитокинов, секретируемых нейтрофилами [5, 14]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза TNF- α и IL-6, в сыворотке и суставах вызывают чрезмерное разрушение костей [15].

В следующей серии экспериментов мы изучили изменения в обмене аминокислоты триптофана при экспериментальном РА. Нами установлено, что при экспериментальном РА повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути – KYN и 3HKYN, в то же время снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути – 5HTp (табл. 2).

Таблица 2.

Концентрация метаболитов триптофана в гомогенатах синовиальной оболочки суставов при экспериментальном ревматоидном артрите

Метаболит	Интактная группа	Индукцированный ревматоидный артрит		
		7 сутки	14 сутки	21 сутки
	1	2	3	4
TRP, $\mu\text{mol/l}$	1,09 (1,01; 1,19)	1,02 (0,82; 1,04)	1,1 (0,97; 1,14)	1,21 (1,14; 1,35)
KYN, $\mu\text{mol/l}$	0,034 (0,011; 0,044)	0,067 (0,0666; 0,076) *	0,074 (0,0726; 0,079)	0,087 (0,0762; 0,0882) **
3HKYN, $\mu\text{mol/l}$	15,7 (15,5; 18,3)	15,9 (14,4; 17,0)	15,7 (12,3; 19,1)	18,9 (17,5; 20,3) **
5HTp, $\mu\text{mol/l}$	11,8 (11,3; 12,5)	3,30 (2,80; 3,89) *	3,76 (3,60; 5,72)	4,42 (4,24; 6,88)**

Примечание: * $p < 0,05$ между 1 и 2 группами.

** $p < 0,05$. между 1 и 4 группами

Начальная стадия заболевания РА связана с изменениями иммунной системы с последующей выработкой аутоантител, нацеленных на различные молекулы, включая модифицированные собственные

эпитопы. На следующих стадиях заболевания как дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы, так и В- и Т-лимфоциты вносят вклад в усиление хронического воспалительного состояния. Фундаментальной аномалией при РА является неадекватный рост иммунных и стромальных клеток, что предъявляет высокие метаболические требования для выработки энергии и биосинтетических предшественников. Одним из наиболее важных путей получения энергии является метаболизм Трп до ацетилКоА и синтез из него НАД⁺ и НАДФ⁺. Накапливающиеся данные свидетельствуют о важной связи между РА и метаболизмом аминокислот, в частности Трп. Трп, редкая незаменимая аминокислота, является предшественником синтеза белка и образования многих молекул, участвующих в фундаментальных биологических процессах. Большая часть Трп метаболизируется по кинурениновому пути, а оставшаяся превращается в серотонин и мелатонин по серотониновому пути. В настоящее время установлено, что кинурениновый путь является важным регулятором функции иммунной системы [16].

Трп вступает в серотониновый путь, когда фермент триптофангидроксилаза превращает эту незаменимую аминокислоту в 5НТрп, который затем последовательно превращается в серотонин, мелатонин и другие метаболиты. Помимо активности в качестве нейромедиатора (серотонин) или гормона/хронобиотика (мелатонин), метаболиты Трп, вырабатываемые по серотониновому пути, обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием посредством множества биохимических механизмов. Таким образом, снижение их концентрации приводит к усилению воспаления при РА. Возможно, угнетение серотонинового пути объясняет серьезные депрессивные расстройства, встречающиеся у пациентов с РА [17].

Нами выявлены значимые положительные связи IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNFα с KYN ($r = 0,44-0,79$, при этом $p < 0,05$) и отрицательные с 5НТрп ($r = 0,41-0,68$, при этом $p < 0,05$). Прямые положительные корреляции IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути свидетельствует о важной роли обмена Трп в патологических процессах при РА. Это подтверждает и ряд исследований, проведенных в последние годы. В частности, ингибиторы TNF могут повышать уровень триптофана и уменьшать тяжесть течения РА [18].

Выводы:

1. При экспериментальном РА содержание цитокинов: IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18 и TNFα резко возрастает к 7 суткам экспериментального РА, а затем к 21 суткам происходит резкое снижение их концентрации.
2. При экспериментальном РА повышается содержание метаболитов триптофана – KYN, 3HKYN и снижается концентрация 5НТрп.
3. Имеются выраженные корреляционные связи между содержанием IL1b, IL6, IL10, IL17, IL18, TNFα с KYN и 5НТрп.

Однако следует отметить, что роль метаболитов Трп в иммунном ответе при РА все еще остается предметом изучения и требует дальнейших исследований для полного понимания его влияния на различные типы иммунокомпетентных клеток.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Степанов Е. А. – 15% (существенный вклад в научно-исследовательскую работу).

Баясхаланова Ц.Б. – 15% (существенный вклад в научно-исследовательскую работу).

Фефелова Е.В. –15% (доработка или исправление рукописи).

Степанов А. В. –15% (написание рукописи).

Степанова М.О. –15% (ответственность за целостность всех частей рукописи).

Терешков П.П. – 15% (окончательное утверждение для публикации).

Цыбиков Н.Н. – 10% (окончательное утверждение для публикации).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Соответствие научной специальности

Материалы представляемой статьи соответствуют научной специальности – 3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Deane K.D. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2024. 36 (3). 225–234. doi: 10.1097/BOR.0000000000001013.
2. Pascual-García S., Martínez-Peinado P., López-Jaén A.B. et al. Analysis of Novel Immunological Biomarkers Related to Rheumatoid Arthritis Disease Severity. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (15). 12351. doi: 10.3390/ijms241512351.
3. Yang M., Zhu L. Osteoimmunology: The Crosstalk between T Cells, B Cells, and Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2024. 25 (5). 2688. doi: 10.3390/ijms25052688.
4. Фефелов А.А., Баясхаланова Ц.Б., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. Морфологические и иммунологические изменения тканей при экспериментальном пародонтите у крыс. *Забайкальский медицинский вестник*. 2023. 1. 74–81. doi: 10.52485/19986173_2023_1_74.
5. Jahid M., Khan K.U., Rehan-Ul-Haq, Ahmed R.S. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol*. 2023. 34(3). 284–291. doi: 10.31138/mjr.20230801.
6. Lu Z.F., Hsu C.Y., Younis N.K., Mustafa M.A. et al. Exploring the significance of microbiota metabolites in rheumatoid arthritis: uncovering their contribution from disease development to biomarker potential. *APMIS*. 2024. doi: 10.1111/apm.13401.
7. Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2023 Oct 23;14:1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159.
8. Šteigerová M., Šíma M., Slanař O. Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis: Role of Immune Cells with Associated Cytokines and Antibodies, Comparison with Rheumatoid Arthritis. *Folia Biol (Praha)*. 2023. 69 (2). 41–49. doi: 10.14712/fb2023069020041.
9. Ilchovska D., Barrow M. An Overview of the NF-κB mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF-κB ligand RANKL and related nutritional interventions. *Autoimmunity Reviews*. 2021. 20(2). 102741. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102741.
10. Lanspa M., Kothe B., Pereira M.R. et al. A Systematic Review of Nutritional Interventions on Key Cytokine Pathways in Rheumatoid Arthritis and Its Implications for Comorbid Depression: Is a More Comprehensive Approach Required? *Cureus*. 2022. 15. 14 (8). e28031. doi: 10.7759/cureus.28031.
11. Ni S., Shan F., Geng J. Interleukin-10 family members: Biology and role in the bone and joint diseases. *Int Immunopharmacol*. 2022. 108. 108881. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108881.
12. Yoshitomi H. Peripheral helper T cells, mavericks of peripheral immune responses. *Int Immunol*. 2024. 36 (1). 9–16. doi: 10.1093/intimm/dxad041.
13. Zhang J., Liu H., Chen Y. et al. Augmenting regulatory T cells: new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2024. 15. 1312919. doi: 10.3389/fimmu.2024.1312919.
14. Wang S., Yang N., Zhang H. Metabolic dysregulation of lymphocytes in autoimmune diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2024. 13. 1043–2760(24)00019-5. doi: 10.1016/j.tem.2024.01.005.
15. Yokota K. Osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2024 Mar; 47 (1) : 6–11. doi: 10.1080/25785826.2023.2220931.
16. Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2023. 14. 1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159.
17. Brock J., Basu N., Schlachetzki J.C.M. et al. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023. 19 (12). 790–804. doi: 10.1038/s41584-023-01037-w.
18. Bartikoski B.J., De Oliveira M.S., Do Espírito Santo R.C. et al. A Review of Metabolomic Profiling in Rheumatoid Arthritis: Bringing New Insights in Disease Pathogenesis, Treatment and Comorbidities. *Metabolites*. 2022. 12 (5). 394. doi: 10.3390/metabo12050394.

References:

1. Deane K.D. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2024. 36 (3). 225–234. doi: 10.1097/BOR.0000000000001013.
2. Pascual-García S., Martínez-Peinado P., López-Jaén A.B. et al. Analysis of Novel Immunological Biomarkers Related to Rheumatoid Arthritis Disease Severity. *Int J Mol Sci*. 2023. 24 (15). 12351. doi: 10.3390/ijms241512351.
3. Yang M., Zhu L. Osteoimmunology: The Crosstalk between T Cells, B Cells, and Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2024. 25 (5). 2688. doi: 10.3390/ijms25052688.
4. Fefelov A.A., Bayaskhalanova C.B., Tereshkov PP, Fefelova E.V., Tsybikov N.N. Morphological and immunological tissue changes in experimental periodontitis in rats. *Trans-Baikal Medical Bulletin*. 2023. 1. 74-81. doi: 10.52485/19986173_2023_1_74 (In Russian).
5. Jahid M., Khan K.U., Rehan-Ul-Haq, Ahmed R.S. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol*. 2023. 34 (3). 284–291. doi: 10.31138/mjr.20230801. oo
6. Lu Z.F., Hsu C.Y., Younis N.K., Mustafa M.A. et al. Exploring the significance of microbiota metabolites in rheumatoid arthritis: uncovering their contribution from disease development to biomarker potential. *APMIS*. 2024. doi: 10.1111/apm.13401.
7. Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2023 Oct 23;14:1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159.
8. Šteigerová M., Šíma M., Slanař O. Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis: Role of Immune Cells with Associated Cytokines and Antibodies, Comparison with Rheumatoid Arthritis. *Folia Biol (Praha)*. 2023. 69 (2). 41–49. doi: 10.14712/fb2023069020041.
9. Ilchovska D., Barrow M. An Overview of the NF-κB mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF-κB ligand RANKL and related nutritional interventions. *Autoimmunity Reviews*. 2021, 20 (2). 102741. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102741.
10. Lanspa M., Kothe B., Pereira M.R. et al. A Systematic Review of Nutritional Interventions on Key Cytokine Pathways in Rheumatoid Arthritis and Its Implications for Comorbid Depression: Is a More Comprehensive Approach Required? *Cureus*. 2022. 15. 14 (8). e28031. doi: 10.7759/cureus.28031.
11. Ni S., Shan F., Geng J. Interleukin-10 family members: Biology and role in the bone and joint diseases. *Int Immunopharmacol*. 2022. 108. 108881. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108881.
12. Yoshitomi H. Peripheral helper T cells, mavericks of peripheral immune responses. *Int Immunol*. 2024. 36 (1). 9–16. doi: 10.1093/intimm/dxad041.
13. Zhang J., Liu H., Chen Y. et al. Augmenting regulatory T cells: new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2024. 15. 1312919. doi: 10.3389/fimmu.2024.1312919.
14. Wang S., Yang N., Zhang H. Metabolic dysregulation of lymphocytes in autoimmune diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2024. 13. 1043-2760(24)00019-5. doi: 10.1016/j.tem.2024.01.005.
15. Yokota K. Osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2024 Mar; 47 (1) : 6–11. doi: 10.1080/25785826.2023.2220931.
16. Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2023. 14. 1257159. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257159.
17. Brock J., Basu N., Schlachetzki J.C.M. et al. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023. 19 (12). 790-804. doi: 10.1038/s41584-023-01037-w.
18. Bartikoski B.J., De Oliveira M.S., Do Espírito Santo R.C. et al. A Review of Metabolomic Profiling in Rheumatoid Arthritis: Bringing New Insights in Disease Pathogenesis, Treatment and Comorbidities. *Metabolites*. 2022. 12 (5). 394. doi: 10.3390/metabo12050394.

Сведения об авторах:

- 1. Степанов Евгений Александрович** – аспирант кафедры патологической физиологии; e-mail: eugen3-stepanov@ya.ru; ORCID: 0009-0002-4882-5776; Author ID РИНЦ 1199763.
- 2. Баясхаланова Цындыма Болотовна**, ассистент кафедры гистологии; e-mail: bayasxalanovac@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3926-3014; Researcher ID ADH-2478-2022; Author ID РИНЦ 923860.
- 3. Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патофизиологии; e-mail: fefelova.elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0724-0352; Researcher ID G-1422-2017; Author ID РИНЦ 520408; Author ID Scopus 56612390300.
- 4. Степанов Александр Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии; e-mail: avstep@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8593-6662; Researcher ID V-4562-2017; Author ID РИНЦ 575286; Author ID Scopus 57195034570.
- 5. Терешков Павел Петрович**, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии; e-mail: tpp6915@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8601-3499; Author ID РИНЦ 520402.
- 6. Степанова Мария Олеговна**, ассистент кафедры патологической физиологии e-mail: mariyanovikova1996@gmail.com; ORCID: 0009-0007-4636-7288; Author ID РИНЦ 1239492.
- 7. Цыбиков Намжил Нанзатович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии; e-mail: thybikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0975-2351; Researcher ID AAA-8365-2020; Author ID РИНЦ 520407; Author ID Scopus 57202693187.

Информация.

Дата опубликования 29.11.2024.