

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.72-002.772

**Степанов Е.А., Баясхаланова Ц.Б., Фефелова Е.В., Степанов А.В., Терешков П.П., Степанова М.О., Цыбилов Н.Н.
Белок S100 и метаболиты триптофана в развитии ревматоидного артрита**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, Чита, ул. Горького, д. 39а

Введение. До настоящего времени остаются не выясненными многие звенья патогенеза ревматоидного артрита, что приводит к неудовлетворительным показателям при его терапии. **Цель исследования** – изучение изменений уровня белка S100 и метаболитов триптофана при моделировании ревматоидного артрита.

Методика. Опыты были проведены на 40 крысах 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 определяли содержание триптофана (TRP), кинуренина, 3-гидроксикинуридина, L-5-гидротриптофана методом ВЭЖХ с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией. Белок S100 определяли стрептавидин-биотин-пероксидазным методом. Концентрацию хемокинов: C-X-C motif chemokine ligand 1 (CXCL1) и chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) определяли, 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 Jampri версия 2.3.

Результаты. Было установлено, что содержание CXCL1 резко возрастает только в ранние сроки экспериментального ревматоидного артрита, концентрация CCL2 была высокой на всем протяжении эксперимента. Уровень белка S100 был постоянно высоким при данной патологии. При экспериментальном ревматоидном артрите повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути и снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути. Установлены прямые положительные корреляционные связи белка S100 с содержанием метаболитов триптофана по кинурениновому пути и отрицательные по серотониновому пути.

Выводы. Белок S100, хемокины и метаболиты триптофана играют важную роль в патогенезе ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; белок S100; метаболиты триптофана; хемокины

Для цитирования: Степанов Е.А., Баясхаланова Ц.Б., Фефелова Е.В., Степанов А.В., Терешков П.П., Степанова М.О., Цыбилов Н.Н. Белок S100 и метаболиты триптофана в развитии ревматоидного артрита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(3): 31-36.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.03.31-36

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Степанов Е.А.; сбор и обработка материала – Баясхаланова Ц.Б.; статистическая обработка материала – Фефелова Е.В.; написание текста – Степанов А. В.; окончательное утверждение для публикации – Цыбилов Н.Н.; подготовка иллюстративного материала – Терешков П.П.; редактирование – Степанова М.О. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей – все соавторы.

Для корреспонденции: Степанов Евгений Александрович, e-mail: eugen3-stepanov@ya.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.05.2024

Принята к печати 29.08.2024

Опубликована 27.09.2024

**Stepanov E.A., Bayaskhalanova Ts.B., Fefelova E.V., Stepanov A.V., Tereshkov P.P., Stepanova M.O., Tsybikov N.N.
S100 protein and tryptophan metabolites in rheumatoid arthritis**Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street,
Chita, 672000, Russian Federation

Introduction. To date, many links in the pathogenesis of rheumatoid arthritis remain unclear, which leads to unsatisfactory results in its therapy. **The aim of the research.** Study of S100 protein changes and tryptophan metabolites in rheumatoid arthritis.

Methods. Experiments were performed on 40 Wistar rats. At baseline, an intraperitoneal injection of type 2 collagen solution (Chondrex, Inc., USA) in Freund's incomplete adjuvant was performed on each animal of the experimental groups. The tissues were tryptophan, kynurenine, 3-hydroxykynurenine, L-5-hydroxytryptophan by HPLC with fluorimetric and spectrophotometric detection. The S100 protein was determined by streptavidin-biotin-peroxidase. Chemokine concentrations of C-X-C motif chemokine ligand 1 (CXCL1) and chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) were determined using Rat Inflammation Panel V02 multiplex assay

kits (Biolegend, USA). using a Cytomics FC500 flow cytometer (Beckman Coulter, USA). Statistical analysis was performed using Jamovi version 2.3.

Results. It was found that the content of CXCL1 increases sharply in the early stages of experimental rheumatoid arthritis, the concentration of CCL2 was high throughout the experiment. The level of S100 protein was consistently high in this pathology. 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 the S100 protein with the content of tryptophan metabolites along the kynurenine pathway and negative ones along the serotonin pathway were established.

Conclusions. S100 protein, chemokines, and tryptophan metabolites play important roles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis; S100 protein; tryptophan metabolites; chemokines

For citation: Stepanov E.A., Bayaskhalanova Ts.B., Fefelova E.V., Stepanov A.V., Tereshkov P.P., Stepanova M.O., Tsybikov N.N. S100 protein and tryptophan metabolites in rheumatoid arthritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(3): 31-36. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.03.31-36

Author's contribution: concentration and study design – Stepanov E.A.; collection and processing of material – Bayaskhalanova Ts.B.; statistical processing of material – Fefelova E.V.; writing the text – Stepanov A.V.; preparation of illustrative material – Tereshkov P.P.; editing the text – Stepanova M.O.; final approval for publication – Tsybikov N.N. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Evgeny A. Stepanov*, Graduate student of the Department of Pathological Physiology of the Chita State Medical Academy, e-mail: eugen3-stepanov@ya.ru

Information about the authors:

Bayaskhalanova Ts.B., <https://orcid.org/0000-0002-3926-3014>

Fefelova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Stepanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4385-3578>

Tereshkov P.P., <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Stepanova M.O., <https://orcid.org/0009-0007-4636-7288>

Tsybikov N.N., <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 03.05.2024

Accepted 29.08.2024

Published 27.09.2024

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание с развитием хронического воспаления, поражающего суставы и периферические ткани, такие как скелетные мышцы и кости. РА остается одной из значимых причин инвалидности и трудовых потерь, поражая около 0,2-1% населения планеты. Хотя лечение противоревматическими препаратами эффективно контролирует воспаление и уменьшает разрушение костей, общие показатели ремиссии РА по-прежнему остаются на низком уровне. Поэтому, выяснение особенностей патогенеза РА крайне необходимо [1].

Белок S100, вырабатываемый нейтрофилами и моноцитами участвует в процессе развития воспаления, в том числе играет важную роль при аутоиммунных заболеваниях [2]. Высокий уровень белка S100 в сыворотке связан с худшими исходами при РА и кроме того он может предсказать рецидив заболевания [3].

Производные триптофана, проявляют иммуномодулирующие свойства, которые могут, как усугублять, так и облегчать воспаление при РА [4]. 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 [5]. **Цель исследования** — выявление изменений уровня белка S100 и метаболитов триптофана при моделировании ревматоидного артрита.

Методика

Исследование было проведено на 40 крысах Wistar, средний возраст особей — 18-20 недель, вес — 200-300 г. В ходе эксперимента животные были разделены на 4 группы, три из которых экспериментальные, последняя интактная. В начале исследования каждому животному экспериментальных групп

была выполнена внутривенная инъекция раствора коллагена 2 типа (Chondrex, Inc., США) в неполном адьюванте Фрейнда. Это стандартный вариант вызвать экспериментальный ревматоидный артрит [6].

Животные содержались в стандартных условиях вивария, оборудованного в соответствии с санитарными требованиями № 1045–73 от 06.04.73, получали стандартный корм и воду без ограничения. 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 (СИУС) 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 (суставная сумка) на морфологическое и иммуногистохимическое исследование. Оценку содержания метаболитов триптофана у животных, выведенных из эксперимента, выполняли путем забора хрящевой ткани в области 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), кинуренин (KYN), 3-гидрокинуренин (ЗНКYN), L-5-гидротриптофан (5HTp) методом ВЭЖХ с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией.

Иммуногистохимическое окрашивание проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом. Срезы тканей всех исследуемых групп окрашивали кроличьими моноклональными антителами (SP7) (abcam, 16669, Кембридж, Великобритания) в разведении 1:100. Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм погружали в ксилол для удаления парафина. Дегидратацию проводили в спирте убывающей степени, а затем дважды промывали дистиллированной водой в течение пяти минут. Эндогенные пероксидазы блокировали применением 5% перекиси водорода в течение десяти минут. Извлечение антигена и разведение антител проводили в соответствии с инструкциями производителя. Срезы инкубировали с первичным антителом (к белку S100) в течение 60 мин при 25°C, затем промывали и вновь инкубировали в течение 30 мин с биотинилированным вторичным антителом. В качестве хромогена использовали 3'-диаминобензидин (Dako, Glostrup, Дания) при pH 7,0 в течение 3-х мин.

Срез отрицательного контроля из каждой группы инкубировали с фосфатно-солевым буфером (PBS) без добавления первичных антител. Экспрессию антигенов определяли на 100 клеток в 10 полях зрения в зоне гистологических изменений.

Концентрацию хемокинов C-X-C motif chemokine ligand 1 (CXCL1) и chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) определяли, 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 попарное сравнение с помощью критерия Двасса–Стилера–Кричлоу–Флигнера. Корреляционная зависимость определялась с использованием ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Чтобы оценить уровень воспалительной реакции мы решили на первом этапе оценить уровень наиболее известных хемокинов, которые принимают участие в развитии воспалительной реакции (табл. 1).

Было установлено, что содержание CXCL1 увеличивается к 7 сут экспериментального РА, а затем к 21 сут нормализуется. Другая картина наблюдается с хемокином CCL2 – в опытной группе его концентрация резко возрастает к 7 суткам и остаётся высокой на всем протяжении эксперимента.

Затем мы изучили изменения содержания белка S100 в острую (7 сутки) и хроническую (21 сутки) стадии воспаления при РА (табл. 2).

Было показано, что содержание белка S100 в суставной сумке резко возрастает с 7 сут эксперимента и в дальнейшем сохраняется на высоком уровне.

В следующей серии экспериментов мы изучили изменения в обмене аминокислоты триптофана при экспериментальном РА.

Нами установлено, что при экспериментальном РА в суставной сумке повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути – KYN

и 3HKYN, в то же время снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути – 5H (табл. 3).

Обсуждение

Как можно объяснить полученные результаты? Хемокины представляют собой группу цитокинов с низкой молекулярной массой, которые, в основном, управляют хемотаксисом клеток. Они играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Эти молекулы не только индуцируют аутоиммунные реакции в органах пациентов, но также мо-

гут усиливать индуцированные воспалительные реакции. Известно, что CXCL1 участвует в регуляции острого воспаления и закономерно, переход воспалительной реакции в хроническое состояние, приводит к его снижению [7].

CCL2 или моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) может индуцировать передвижение и привлечение моноцитов и макрофагов к месту повреждения. Когда CCL2 связывается со своими рецепторами, запускаются различные сигнальные пути, что в конечном итоге приводит к различным им-

Таблица 1/Table 1

Концентрация хемокинов при ревматоидном артрите в хрящевой ткани в области коленных суставов крыс
Concentration of chemokines in rheumatoid arthritis in cartilage tissue in the area of the knee joints of rats

Показатель	Интактная группа	7 сутки	14 сутки	21 сутки
	1	2	3	4
CXCL1 пг/мл	19,5 (17,2; 21,3)	71,5 (62,3; 80,4)*	31,0 (27,7; 35,6)	21,9 (17,9; 23,8)
CCL2 пг/мл	50,3 (45,6; 59,2)	2860 (2361; 3256)*	3508 (3152; 3858)	2806 (2278; 3223)**

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1 и 2 группами. ** – $p < 0,05$. между 1 и 4 группами.
Note. * – $p < 0.05$ between groups 1 and 2. ** – $p < 0.05$. between groups 1 and 4.

Таблица 2/Table 2

Содержание белка S100 при ревматоидном артрите в хрящевой ткани в области коленных суставов крыс
Tissue S100 protein content in rheumatoid arthritis in cartilage tissue in the area of the knee joints of rats

Показатель	Интактная группа	7 сутки	14 сутки	21 сутки
	1	2	3	4
Белок S100, %	9,5 (8,00; 11,0)	28,5 (20,5; 34,0) *	28,0 (23,0; 30,0)	35,0 (31,8; 38,0) **

Примечание. * $p < 0,05$ между 1 и 2 группами ** $p < 0,05$. между 1 и 4 группами.
Note. * – $p < 0.05$ between groups 1 and 2. ** – $p < 0.05$. between groups 1 and 4.

Таблица 3/Table 3

Концентрация метаболитов триптофана при ревматоидном артрите в хрящевой ткани в области коленных суставов крыс
Tryptophan metabolite concentration in rheumatoid in cartilage tissue in the area of the knee joints of rats

Метаболит μmol/l	Интактная группа	7 сутки	14 сутки	21 сутки
	1	2	3	4
TRP	1,09 [1,01; 1,19]	1,02 [0,82; 1,04]	1,10 [0,97; 1,14]	1,21 [1,14; 1,35]
KYN	0,034 [0,011; 0,044]	0,067 [0,0666; 0,076] *	0,074 [0,0726; 0,079]	0,0865 [0,0762; 0,0882] **
3HKYN	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	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.
Note. * – $p < 0.05$ between groups 1 and 2. ** – $p < 0.05$. between groups 1 and 4.

мунологическим изменениям, таким как воспаление. Этот хемокин также участвует в нескольких событиях, вовлеченных в патогенез РА, таких как остеокластогенез, миграция эффекторных Т-клеток в синовиальную ткань РА и ангиогенез [8]. Взаимодействие между окислительным стрессом и CCL2 является еще одним важным аспектом РА. При окислительном стрессе нарушается баланс между оксидантами и антиоксидантной системой, характеризующийся перепроизводством активных форм кислорода и активных форм азота. Эти нарушения окислительно-восстановительного баланса модулируют экспрессию воспалительных CCL2, что приводит к усилению воспаления и вызывает повреждение тканей при аутоиммунных заболеваниях [9]. Таким образом, закономерно, что его концентрация остается высокой на протяжении всего периода развития РА.

Белок S100 играет решающую роль в патогенезе РА, поскольку он запускает хемотаксис, миграцию фагоцитов и модуляцию нейтрофилов и макрофагов. Более высокие уровни белка S100 были обнаружены в синовиальной жидкости, плазме и сыворотке крови пациентов с РА. Недавние исследования продемонстрировали выраженную корреляцию между белком S100 и совокупными показателями активности воспалительной реакции при РА [10].

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. Накапливающиеся данные свидетельствуют о важной связи между РА и метаболизмом аминокислот, в частности триптофана. TRP, редкая незаменимая аминокислота, является предшественником синтеза белка и образования нескольких молекул, участвующих в фундаментальных биологических процессах. Большая часть TRP метаболизируется по кинурениновому пути, а оставшийся превращается в серотонин и мелатонин по серотониновому пути [11, 12].

В настоящее время установлено, что кинурениновый путь является важным регулятором функции иммунной системы. При этом метаболиты TRP могут как усугублять, так и тормозить развитие РА [13].

Триптофан вступает в серотониновый путь, когда фермент триптофангидроксилаза превращает эту незаменимую аминокислоту в 5-гидрокситриптофан, который затем последовательно превращается в серотонин, мелатонин и другие метаболиты. Помимо активности в качестве нейромедиатора (серотонин) или гормона/хронобиотика (мелатонин), метаболиты TRP, 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 [14].

Нами выявлены значимые связи белка S100 с KYN ($r=0,691, p<0,05$), с 3HKYN ($r=0.354, p<0,05$) и с 5HTp ($r=-0.415, p<0,05$).

Семейство белков S100 вырабатываются различными иммунными клетками. Воспалительная инфильтрация лейкоцитами (в основном макрофагами) и провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании РА. Белок S100 повышает уровни фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерлейкина-6 (IL-6). Увеличение уровня этих факторов воспаления, в свою очередь, может стимулировать нейтрофилы и макрофаги, создавая порочный воспалительный цикл [15]. Белок S100 рекрутирует клетки костного мозга из очагов воспаления в организме, ускоряя воспалительный процесс. Белок S100 также стимулирует синовиальные фибробласты и регулирует их активность [16]. Прямые положительные корреляции белка S100 с содержанием метаболитов триптофана по кинурениновому пути и отрицательные с 5HTp свидетельствуют о важной роли обмена триптофана в патологических процессах при РА. Это подтверждает и ряд исследований проведенных в последние годы [17].

Выводы

1. При экспериментальном РА изменяется содержание хемокинов: CXCL1 повышен на 7 сутки (острый период развития РА), а концентрация CCL2 остается высокой на всем протяжении эксперимента.
2. При РА наблюдается высокое содержание белка S100.
3. При экспериментальном РА повышается содержание метаболитов триптофана – KYN, 3HKYN и снижается концентрация 5HTp.
4. Имеются выраженные корреляционные связи между содержанием белка S100 и метаболитами триптофана.

Литература

(п.п. 1-11; 13; 14; 16; 17 см. References)

12. Быков Ю.В. Дисфункция мелатонинергической системы в патогенезе сахарного диабета. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(4): 73–8. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.04.73-78>
15. 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. https://doi.org/10.52485/19986173_2023_1_74

References

1. Gao Y., Zhang Y., Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *Med Comm*. 2024; 5(3): 509. <https://doi.org/10.1002/mco2.509>
2. Carnazzo V., Redi S., Basile V., Natali P., Gulli F., Equitani F. Calprotectin: two sides of the same coin. *U. Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jan 4; 63(1): 26–33. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead405>
3. Manfredi M., Van Hoovels L., Benucci M., De Luca R., Coccia C., Bernardini P. Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2023; 22(5): 103295. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103295>
4. Lu Z.F., Hsu C.Y., Younis N.K., et al. Exploring the significance of microbiota metabolites in rheumatoid arthritis: uncovering their contribution from disease development to biomarker potential. *AP-MIS*. 2024 Mar 12. <https://doi.org/10.1111/apm.13401>
5. Ogbuchi J., Clanchy F.I., Huang Y.S., Topping L.M., Stone T.W., Williams R.O.IDO activation, inflammation and musculoskeletal disease. *Exp Gerontol*. 2020 Mar; vol. 131: 110820. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110820>
6. 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): 41–9. <https://doi.org/10.14712/fb2023069020041>
7. Ghafouri-Fard S., Shahir M., Taheri M., Salimi A. A review on the role of chemokines in the pathogenesis of systemic lupus erythemato-

8. Moadab F., Khorramdelazad H., Abbasifard M. Role of CCL2/CCR2 axis in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: Latest evidence and therapeutic approaches. *Life Sci*. 2021 Mar 15; 269: 119034. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119034>
9. Chen W., Fang Y., Wang H. et al. Role of chemokine receptor 2 in rheumatoid arthritis: A research update. *Int Immunopharmacol*. 2023 Mar; 116: 109755. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109755>
10. Zeng J., Liu X., Liu J., Wu P., Yang L. Linkage of calprotectin with inflammation, activity and treatment response of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Biomark Med*. 2022 Dec; 16(17): 1239–49. <https://doi.org/10.2217/bmm-2022-0216>
11. 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1257159>
12. Bykov Yu.V. Dysfunction of the melatoninergic system in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2023; 67(4): 73–8. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.04.73-78> (in Russian)
13. Panfil E., Gerli R., Grohmann U., Pallotta M.T. Amino Acid Metabolism in Rheumatoid Arthritis: Friend or Foe? *Biomolecules*. 2020 Sep; 10(9): 1280. <https://doi.org/10.3390/biom10091280>
14. Brock J., Basu N., Schlachetzki J.C.M., Schett G., McInnes I.B., Cavanagh J. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Dec; 19(12): 790–804. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01037-w>
15. Fefelov A.A., Bayaskhalanova Ts.B., Tereshkov P.P., Fefelova E.V., Tsybikov N.N. Morphological and immunological tissue changes in experimental periodontitis in rats. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik*. 2023; 1: 74–81. https://doi.org/10.52485/19986173_2023_1_74 (In Russian)
16. Wu Y.Y., Li X.F., Wu S., Niu X.N., Yin S.Q., Huang C. Role of the S100 protein family in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jan 31; 24(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02727-8>
17. 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 Apr 27; 12(5): 394. <https://doi.org/10.3390/metabo12050394>

Сведения об авторах:

Степанов Евгений Александрович, аспирант каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: eugen3-stepanov@ya.ru;

Баясхаланова Цындыма Болотовна, ассистент каф. гистологии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: bayasxalanovac@rambler.ru;
Фефелова Елена Викторовна, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: fefelova.elena@mail.ru;

Степанов Александр Валентинович, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: avstep@rambler.ru;

Терешков Павел Петрович, канд. мед. наук, зав. лаб. экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: trp6915@mail.ru;

Степанова Мария Олеговна, ассистент каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: mariyanovikova1996@gmail.com;

Цыбиков Намжил Нанзатович, доктор мед. наук, зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: thybikov@mail.ru