

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ И МЕТАБОЛИЗМ ТРИПТОФАНА В ТКАНИ СУСТАВНОЙ СУМКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Степанов Е.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия»
Минздрава России (672000, г. Чита,
ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Степанов Евгений Александрович,
e-mail: eugen3.stepanov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

До настоящего времени остаются невыясненными многие звенья патогенеза ревматоидного артрита, что приводит к неудовлетворительным показателям при его терапии.

Цель исследования. Изучение клеток, участвующих в иммунных реакциях, и метаболитов триптофана в суставной сумке при ревматоидном артрите.

Материалы и методы. Опыты были проведены на 40 крысах линии Wistar. Ревматоидный артрит вызывали внутрибрюшинной инъекцией раствора коллагена 2-го типа (Chondrex Inc., США) в неполном адьюванте Фрейнда. На 7-е, 14-е и 21-е сутки в суставной сумке определяли содержание триптофана, кинуренина, 3-гидрокинуренина, L-5-гидротриптофана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Клетки с CD3, CD20 и CD68 в тканях сустава исследовали в эти же сроки стрептавидин-биотин-пероксидазным методом. Для определения антител к цитруллин-содержащему пептиду использовали иммуноферментный метод. Статистический анализ проводили с помощью программы Japovi, версия 2.3.

Результаты. Содержание в суставе клеток, несущих маркеры CD3, CD20 и CD68, было высоким при экспериментальном ревматоидном артрите. В тканях сустава также повышается содержание метаболитов триптофана по кинурениновому пути и снижается концентрация метаболитов по серотониновому пути. Установлены прямые положительные корреляционные связи клеток с дифференциальными кластерами CD3, CD20 и CD68 с содержанием метаболитов триптофана по кинурениновому пути и отрицательные – с метаболитами серотонинового пути.

Выводы. Клетки, несущие маркеры CD3, CD20 и CD68 и метаболиты триптофана – кинуренин и L-5-гидротриптофан, играют важную роль в патогенезе ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, CD3, CD20, CD68, метаболиты триптофана

Статья поступила: 30.03.2024

Статья принята: 05.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Степанов Е.А. Иммунные клетки и метаболизм триптофана в ткани суставной сумки при ревматоидном артрите. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 215-220. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.23

IMMUNE CELLS AND TRYPTOPHAN METABOLISM IN THE JOINT CAPSULE TISSUE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Stepanov E.A.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:

Evgenii A. Stepanov,
e-mail: eugen3.stepanov@yandex.ru

ABSTRACT

To the present day, many links in the pathogenesis of rheumatoid arthritis remain unclear, which leads to unsatisfactory results in its therapy.

The aim. *To study the cells involved in immune reactions and tryptophan metabolites in the joint capsule in rheumatoid arthritis.*

Materials and methods. *The experiments were carried out on 40 Wistar rats. Rheumatoid arthritis was induced by intraperitoneal injection of a solution of type 2 collagen (Chondrex Inc., USA) in incomplete Freund's adjuvant. On the days 7, 14 and 21, the content of tryptophan, kynurenine, 3-hydrokynurenine, L-5-hydrotryptophan in the joint capsule was determined using high-performance liquid chromatography. Cells with CD3, CD20 and CD68 in joint tissues were studied at the same time using the streptavidin-biotin-peroxidase method. We used enzyme-linked immunosorbent method to determine antibodies to citrulline-containing peptide. Statistical analysis was performed using the Jamovi, version 2.3 software.*

Results. *The content of cells carrying CD3, CD20 and CD68 markers in the joint was high in experimental rheumatoid arthritis. In joint tissues, the content of tryptophan metabolites along the kynurenine pathway also increases and the concentration of metabolites along the serotonin pathway decreases. Direct positive correlations of cells carrying CD3, CD20 and CD68 differential clusters with the content of tryptophan metabolites along the kynurenine pathway and negative correlations with metabolites of the serotonin pathway were established.*

Conclusions. *Cells carrying CD3, CD20 and CD68 markers and tryptophan metabolites – kynurenine and L-5-hydrotryptophan – play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.*

Key words: *rheumatoid arthritis, CD3, CD20, CD68, tryptophan metabolites*

Received: 30.03.2024
Accepted: 05.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Stepanov E.A. Immune cells and tryptophan metabolism in the joint capsule tissue in rheumatoid arthritis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 215-220. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.23

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением, поражающим преимущественно синовиальные суставы. Это воспаление обычно возникает из-за увеличения в суставе количества иммунных клеток, таких как нейтрофилы, макрофаги и Т-клетки. Учитывая, что РА включает в себя нарушения в иммунной системе, Т- и В-лимфоциты играют ключевую роль, усиливая иммунный ответ на собственные ткани. Дисбаланс между Т-хелперами 17 (Th17) и Т-регуляторными клетками, преждевременное старение Т-клеток и чрезмерная выработка аутоантител плазматическими не только усугубляют воспаление, но и ускоряют разрушение костей [1].

Хотя лечение противоревматическими препаратами контролирует воспаление и уменьшает разрушение костей, общие показатели ремиссии РА по-прежнему остаются неудовлетворительными. Таким образом, к настоящему времени патогенез РА изучен недостаточно, и исследования в этом направлении являются перспективными [2, 3].

Иммунное микроокружение при РА способствует метаболическому перепрограммированию иммунных и стромальных клеток, что приводит к дисфункции и дисбалансу иммунного гомеостаза. В клеточном метаболизме происходит переход от статического регуляторного состояния к метаболически высокоактивному состоянию, а также происходит накопление метаболических промежуточных продуктов, которые в свою очередь могут действовать как сигнальные молекулы и ещё больше усугублять воспалительную реакцию. Перепрограммирование иммунного метаболизма влияет на функцию иммунных клеток и имеет решающее значение для патогенеза РА [4].

Одним из важных направлений исследований при РА, возможно, является расшифровка нарушения метаболизма триптофана. Известно, что производные триптофана проявляют иммуномодулирующие свойства, которые могут как усугублять, так и облегчать воспаление при РА. 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]. В основном при РА изучались изменения в иммунитете в крови и синовиальной жидкости. Было бы интересно выяснить, какие изменения происходят на уровне сустава.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клеток, участвующих в иммунных реакциях, и метаболитов триптофана в ткани суставной сумки при ревматоидном артрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 40 крысах линии Wistar, средний возраст особей – 18–20 недель, вес –

200–300 г. В ходе эксперимента животные были разделены на четыре группы, три из которых – экспериментальные, последняя – интактная. В начале исследования каждому животному экспериментальных групп была выполнена внутрибрюшинная инъекция раствора коллагена 2-го типа (Chondrex Inc., США) в неполном адьюванте Фрейнда. Это стандартный вариант, используемый, чтобы вызвать экспериментальный ревматоидный артрит [6].

Животные содержались в стандартных условиях вивария, оборудованного в соответствии с санитарными требованиями № 1045-73 от 06.04.1973, 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 (CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences) в 1985 г. По окончании эксперимента животных умерщвляли передозировкой фторотанового наркоза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 124 от 10.11.2022).

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 7-й, 14-й, 21-й дни, далее осуществляли забор материала (суставы с околосуставными тканями) на иммуногистохимическое исследование. Оценку содержания метаболитов триптофана у животных, выведенных из эксперимента, выполняли путём забора хрящевой ткани в области коленных суставов. Затем осуществляли гомогенизацию при помощи гомогенизатора TissueLyser LT (QIAGEN, Германия). В тканях определяли содержание триптофана (TRP), кинуренина (KYN), 3-гидрокенуринин (3HKYN), L-5-гидротриптофана (5HTRP) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией.

Имуногистохимическое окрашивание проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом. Срезы всех исследуемых групп окрашивали кроличьими моноклональными антителами (SP7) (Abcam, 16669, 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. Эндogenous пероксидазы блокировали применением 5%-й перекиси водорода в течение 10 минут. Извлечение антигена и разведение антител проводили в соответствии с инструкциями производителя. Срезы инкубировали с первичным антителом (к CD3, к CD20, к CD68) в течение 60 мин при 25 °С, затем промывали и вновь инкубировали в течение 30 мин с биотинилированным вторичным антителом. В качестве хромогена использовали 3,3'-диаминобензидин (Dako, Glostrup, Дания) при pH = 7,0 в течение 3 минут. Срез отрицательного контроля из каждой группы инкубировали с фосфатно-солевым буфером без добавления первичных антител. Экспрессию антигенов опре-

деляли на 100 клеток в 10 полях зрения в зоне гистологических изменений.

Для определения антител к цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП) использовали иммуноферментный метод.

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 с межквартильным интервалом (25-й; 75-й перцентили). Сравнение количественных признаков выполняли с применением критерия Краскела – Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий с учётом поправки Бонферрони проводилось попарное 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

Вначале мы определили концентрацию специфического белка для РА – АЦЦП. Считается, что на 7-й день развивается острый процесс, а к 21-м суткам наступает его хронизация [6]. У интактной группы АЦЦП не определялся, а у опытной группы он имел следующие значения: на 7-й день – 0,368 [0,284; 0,456] нг/мл; на 14-й день – 0,513 [0,435; 0,581] нг/мл; на 21-й день – 0,561 [0,485; 0,643] нг/мл. Причём статистическая значимость различий в значениях 7-х и 21-х суток составила $p < 0,05$. Таким образом, чем более длительным было воспаление, тем выше было содержание АЦЦП.

Затем мы изучили изменения содержания дифференциальных кластеров антигенов CD в суставной сумке при РА (табл. 1).

Нами показано, что на 7-е сутки в ткани сустава резко возрастает число мононуклеаров, несущих маркеры дифференцировки: CD3 (характеризует Т-лимфоциты), CD20 (поверхностный антиген В-лимфоцитов) и CD68 (антиген макрофагов). Их высокая численность сохраняется

и когда процесс переходит в хроническую стадию. Причём антиген, характеризующий В-лимфоциты и макрофаги, статистически значимо повышается при переходе острого воспаления в хроническое ($p < 0,05$).

С патогенезом РА связано большое количество разнообразных клеточных реакций, которые включают активацию воспалительных клеток, экспрессию различных цитокинов, локальных факторов роста и ангиогенеза. Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги в основном присутствуют в синовиальной ткани и генерируют воспалительные, а также деградирующие молекулы, которые разрушают внеклеточный матрикс хрящей и костей [7]. Нарушение аутоотолерантности и активация антигенспецифичных Т-клеток антигенпрезентирующими клетками, особенно дендритными клетками, является решающим этапом в развитии аутоиммунных заболеваний [8].

В-клетки могут участвовать в патогенезе ревматоидного артрита несколькими способами, такими как продуцирование аутоантител и стимулирование Т-клеток, выработка провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9]. Воспалённые суставы характеризуются тяжёлым синовитом и эрозией прилегающих хрящей и костей [10]. Одной из причин повреждения тканей является обилие провоспалительных цитокинов, секретируемых нейтрофилами, и аутоантител, вырабатываемых плазматическими клетками [11, 12].

Остеокласты, происходящие из моноцитарно-макрофагальной линии предшественников гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, являются единственными клетками организма, резорбирующими кость. Обычная дифференцировка остеокластов требует передачи сигналов колониестимулирующего фактора макрофагов и рецептора-активатора лиганда ядерного фактора каппа-В (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). РА является наиболее распространённым системным аутоиммунным заболеванием и воспалительным артритом, характеризующимся деструкцией костей. Костно-резорбирующие клетки в высшей степени функционально гетерогенны и происходят из различного остеокластогенеза. Разрушение кости, связанное с РА, включает как обычные остеокласты, индуцируемые RANKL, так и остеокласты, индуцируемые провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α) и интер-

ТАБЛИЦА 1
СОДЕРЖАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ КЛАСТЕРОВ АНТИГЕНОВ В ТКАНИ СУСТАВНОЙ СУМКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

TABLE 1
CONTENT OF DIFFERENTIATED CLUSTERS OF ANTIGENS IN THE JOINT CAPSULE TISSUE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Кластеры	Интактная группа	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
	1	2	3	4
CD3, %	6,0 [4,75; 8,00]	21,5 [18,8; 26,8]*	26 [21,0; 31,0]	23,5 [17,8; 31,3]**
CD20, %	4,0 [3,00; 6,25]	19,0 [13,0; 22,3]*	18 [16,0; 24,0]	30,5 [23,8; 36,0]**
CD68, %	5,5 [4,00; 7,00]	16,5 [12,8; 20,3]*	23 [18,0; 31,0]	35,5 [26,8; 51,3]**

Примечание. * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы при $p < 0,05$; ** – различия между 1-й и 4-й группами статистически значимы при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2
КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ ТРИПТОФАНА
В СУСТАВЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

TABLE 2
CONCENTRATION OF TRYPTOPHAN METABOLITES
IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Метаболиты	Интактная группа	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
	1	2	3	4
TRP, мкмоль/л	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, мкмоль/л	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, мкмоль/л	15,7 [15,5; 18,3]	15,9 [14,4; 17,0]	15,7 [12,3; 19,1]	18,9 [17,5; 20,3]**
5HTRP, мкмоль/л	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. * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы при $p < 0,05$; ** – различия между 1-й и 4-й группами статистически значимы при $p < 0,05$.

лейкином (IL) 6), что в итоге вызывает чрезмерное разрушение костей [13].

В следующей серии экспериментов мы изучили изменения в суставе 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 – 5HTRP (табл. 2).

Начальная стадия заболевания РА связана с изменениями иммунной системы с последующей выработкой аутоантител, нацеленных на модифицированные собственные эпитопы [14]. 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 TRP. TRP – 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. 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 [15].

TRP вступает в серотониновый путь, когда фермент триптофангидроксилаза превращает эту незаменимую аминокислоту в 5HTRP, который затем последовательно превращается в серотонин, мелатонин и другие метаболиты. Снижение их концентрации приводит к усилению воспаления при РА. Возможное угнетение серотонинового пути объясняет серьёзные депрессивные расстройства, встречающиеся у пациентов с РА [16].

Нами выявлены статистически значимые положительные связи числа мононуклеаров с CD3, CD20, CD68 маркерами дифференцировки и уровнем KYN ($r = 0,754, p < 0,05; r = 0,776, p < 0,05; r = 0,691, p < 0,05$ соответственно). Также обнаружены отрицательные связи числа CD3-,

CD20-, CD68-позитивных клеток с концентрацией 5HTRP ($r = -0,345, p < 0,05; r = -0,292, p < 0,05; r = -0,415, p < 0,05$ соответственно). Прямые положительные корреляции численности популяции мононуклеаров с содержанием метаболитов триптофана в гомогенатах тканей синовиальной оболочки суставов по кинурениновому пути свидетельствуют о важной роли обмена TRP в патологических процессах при РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При экспериментальном РА число CD3-, CD20- и CD68-позитивных клеток сохраняется на высоком уровне в ткани сустава на всём протяжении заболевания. Также в суставе повышается содержание метаболитов триптофана – KYN, 3HKYN – и снижается концентрация 5HTRP. Имеются выраженные корреляционные связи между количеством Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и метаболитами TRP на всех этапах развития индуцированного РА.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Deane KD. Rheumatoid arthritis: Prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2024; 36(3): 225-234. doi: 10.1097/BOR.0000000000001013
- 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
- Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: Pathogenesis and therapeutic advances. *Med Comm.* 2024; 5(3): e509. doi: 10.1002/mco2.509
- Mondal S, Saha S, Sur D. Immuno-metabolic reprogramming of T cell: A new frontier for pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2024; 25: 1-11. doi: 10.1080/08923973.2024.2330636
- Lu ZF, Hsu CY, Younis NK, Mustafa MA, Matveeva EA, Al-Juboory YHO, et al. Exploring the significance of microbiota

metabolites in rheumatoid arthritis: Uncovering their contribution from disease development to biomarker potential. *APMIS*. 2024; 132(6): 382-415. doi: 10.1111/apm.13401

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): 41-49. doi: 10.14712/fb2023069020041

7. Yoshitomi H. Peripheral helper T cells, mavericks of peripheral immune responses. *Int Immunol*. 2024; 36(1): 9-16. doi: 10.1093/intimm/dxad041

8. Zhang J, Liu H, Chen Y, Liu H, Zhang S, Yin G. Augmenting regulatory T cells: New therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2024; 15: 1312919. doi: 10.3389/fimmu.2024.1312919

9. Wang S, Yang N, Zhang H. Metabolic dysregulation of lymphocytes in autoimmune diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2024; S1043-2760(24): 00019-5. doi: 10.1016/j.tem.2024.01.005

10. Wang Q, Feng D, Jia S, Lu Q, Zhao MC. B-cell receptor repertoire: Recent advances in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024; 66(1): 76-98. doi: 10.1007/s12016-024-08984-6

11. 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. [Fefelov AA, Bayaskhalanova CB, Tereshkov PP, Fefelova EV, Tsybikov NN. Morphological and immunological tissue changes

in experimental periodontitis in rats. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2023; 1: 74-81. (In Russ.). doi: 10.52485/19986173_2023_1_74

12. Альшевская А.А., Жукова Ю.В., Лопатникова Ю.А., Киреев Ф.Д., Шкаруба Н.С., Чумасова О.А., и др. Влияние различных типов иммуносупрессивной терапии на параметры экспрессии рецепторов к TNF у пациентов с ревматоидным артритом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 154-166. [Alshvskaya AA, Zhukova JV, Lopatnikova JA, Kireev FD, Shkaruba NS, Chumasova OA, et al. Effect of different types of immunosuppressive therapy on the parameters of TNF receptor expression in patients with rheumatoid arthritis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 154-166. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.17

13. Yokota K. Osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2024; 47(1): 6-11. doi: 10.1080/25785826.2023.2220931

14. Jonsson AH. Synovial tissue insights into heterogeneity of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2024; 26(3): 81-88. doi: 10.1007/s11926-023-01129-2

15. Mangoni AA, 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

16. Brock J, Basu N, Schlachetzki JCM, Schett G, McInnes IB, Cavanagh J. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023; 19(12): 790-804. doi: 10.1038/s41584-023-01037-w

Сведения об авторе

Степанов Евгений Александрович – аспирант кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: eugen3-stepanov@ya.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4882-5776>

Information about the author

Evgenii A. Stepanov – Postgraduate at the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: eugen3-stepanov@ya.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4882-5776>