



Научно-исследовательский журнал «International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии»

<https://ijmp.ru>

2025, Том 8, № 8 / 2025, Vol. 8, Iss. 8 <https://ijmp.ru/archives/category/publications>

Научная статья / Original article

Шифр научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

УДК 616.72-002.772

¹ Горлов А.А.,

¹ Белоглазов В.А.,

¹ Яцков И.А.,

¹ Агеева Е.С.,

¹ Келеджиева Э.В.,

¹ Ордена Трудового Красного знамени Медицинский институт,
Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

Дисбаланс эндотоксин-связывающих систем при ревматоидном артрите и связь с воспалением суставов

Аннотация: настоящая обзорная статья посвящена анализу этиопатогенетической роли эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) и дисфункции эндотоксин-связывающих систем в развитии и прогрессировании ревматоидного артрита (РА). Целью работы является систематизация данных о ключевых источниках системного эндотоксина и характеристика изменений в концентрации и функциональной активности белков-переносчиков ЛПС (ЛСБ, sCD14, BPI) в системном кровотоке и синовиальной жидкости пациентов с РА. В качестве доминирующих источников эндотоксинемии рассматриваются кишечный дисбиоз, в частности, повышенная представленность видов *Prevotella*, а также нарушение целостности кишечного эпителиального барьера, что формирует патогенетическую ось «кишечник-сустав». Особое внимание уделяется немикробным факторам, таким как курение, как дополнительному источнику ЛПС. Анализ показывает, что при РА наблюдаются специфические изменения в эндотоксин-связывающих белках. Показано, что ЛСБ активно усиливает локальное воспаление в суставе, а sCD14 служит не только маркером, но и непосредственным провоспалительным медиатором, что подтверждается его корреляцией с показателями активности заболевания. Увеличение уровня BPI в синовиальной жидкости рассматривается как компенсаторный ответ на локальную эндотоксиновую нагрузку. Полученные данные подчёркивают ключевую роль эндотоксинемии в поддержании системного и локального воспаления при РА, что указывает на перспективность разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию эндотоксин-зависимых путей.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотоксин, эндотоксинемия, липополисахарид, липополисахарид-связывающий белок, sCD14, Toll-подобный рецептор 4

Для цитирования: Горлов А.А., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Агеева Е.С., Келеджиева Э.В. Дисбаланс эндотоксин-связывающих систем при ревматоидном артрите и связь с воспалением суставов // International Journal of Medicine and Psychology. 2025. Том 8. № 8. С. 38 – 49.

Поступила в редакцию: 26 августа 2025 г.; Одобрена после рецензирования: 23 октября 2025 г.; Принята к публикации: 16 декабря 2025 г.

¹ Gorlov A.A.,
¹ Beloglazov V.A.,
¹ Yatskov I.A.,
¹ Ageeva E.S.,
¹ Keledzhiyeva E.V.,

¹ Order of the Red Banner of Labor Medical Institute,
V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Imbalance of endotoxin-binding systems in rheumatoid arthritis and association with joint inflammation

Abstract: this review article analyzes the etiopathogenetic role of endotoxin (lipopolysaccharide, LPS) and the dysfunction of endotoxin-binding systems in the development and progression of rheumatoid arthritis (RA). The aim of this work is to systematize data on the key sources of systemic endotoxin and to characterize the changes in the concentration and functional activity of LPS-binding proteins (LBP, sCD14, BPI) in the systemic circulation and synovial fluid of RA patients.

Intestinal dysbiosis, specifically the increased prevalence of *Prevotella* species, and the impaired integrity of the intestinal epithelial barrier are considered the dominant sources of endotoxemia, forming a pathogenic "gut-joint" axis. Special attention is also given to non-microbial factors, such as smoking, as an additional source of LPS.

The analysis reveals specific alterations in endotoxin-binding proteins in RA. LBP is shown to actively amplify local inflammation in the joint, while sCD14 serves not only as a marker but also as a direct pro-inflammatory mediator, which is supported by its correlation with disease activity scores. The increase in BPI levels in synovial fluid is considered a compensatory, yet insufficient, response to the local endotoxin burden. The findings underscore the central role of endotoxemia in maintaining systemic and local inflammation in RA, highlighting the potential for developing therapeutic strategies aimed at modulating endotoxin-dependent pathways.

Keywords: rheumatoid arthritis, endotoxin, endotoxemia, lipopolysaccharide, lipopolysaccharide-binding protein, sCD14, Toll-like receptor 4

For citation: Gorlov A.A., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Ageeva E.S., Keledzhiyeva E.V. Imbalance of endotoxin-binding systems in rheumatoid arthritis and association with joint inflammation. International Journal of Medicine and Psychology. 2025. 8 (8). P. 38 – 49.

The article was submitted: August 26, 2025; Approved after reviewing: October 23, 2025; Accepted for publication: December 16, 2025.

Введение

Ревматоидный артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов, которое может привести к повреждению хрящей и костей, а также к инвалидности. Ранняя диагностика – ключ к оптимальному результату лечения, особенно у пациентов с хорошо изученными факторами риска неблагоприятных исходов, такими как высокая активность заболевания, наличие аутоантител и раннее повреждение суставов [1].

Несмотря на то, что был предложен ряд биомолекулярных механизмов, этиология РА до сих пор полностью не выяснена. Течение РА характеризуется волнообразностью, эпизодическими обострениями, и при отсутствии оптимального лечения симптомы постепенно ухудшаются, вплоть до необратимого поражения суставов и нарушения физического и психологического состояния [2]. Более того, осложнения РА и сопутствующие забо-

левания сокращают продолжительность жизни пациентов на несколько лет [3].

С 1990-го по 2021-й год распространенность РА в мире неуклонно росла, что приводит к значительным медицинским и социальным затратам и делает это заболевание критической проблемой общественного здравоохранения во всем мире [4].

РА страдает примерно 0,5-1% взрослого населения. У женщин оно встречается в два-три раза чаще, чем у мужчин [5].

Этиология РА включает динамическое взаимодействие генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, таких как курение и нарушение регуляции микробиоты слизистых оболочек [6, 7]. Всё больше данных указывает на то, что бактериальный липополисахарид (ЛПС), основной компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий, является ключевым фактором патогенеза РА [8, 9]. ЛПС функционирует как важный патоген-ассоциированный молекулярный

паттерн (РАМР), запускающий врожденный иммунный ответ, связанный с формированием низкоинтенсивного воспаления, характерного для РА [8].

Способность хозяина воспринимать и нейтрализовать ЛПС опосредована сложной системой связывания эндотоксинов. Ключевые компоненты этой системы, включая липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ), растворимый CD14 (sCD14) и бактерицидный/повышающий проницаемость белок (BPI), действуют согласованно, управляя воспалительным ответом, модулируя сигнальный путь ЛПС-Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [10, 11, 12]. В данном обзоре оцениваются современные представления об изменении этих систем связывания эндотоксинов при РА и исследуется их прямая связь с воспалительным каскадом, который приводит к разрушению суставов. Центральная гипотеза данного обзора заключается в том, что изменения уровней, функции и пространственно-временной динамики этой системы связывания эндотоксинов при РА являются не просто вторичными эффектами заболевания, а неотъемлемой частью патогенного каскада, вызывая как системное воспаление, так и локальное разрушение суставов.

Материалы и методы исследований

Данный нарративный обзор был проведён с целью комплексного анализа актуальной литературы по теме дисбаланса эндотоксин-связывающих систем (ЭТСС) при РА. Подбор релевантных публикаций осуществлялся путём поиска в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science за период с 2017 по 2025. Использовались следующие ключевые слова и их сочетания: ревматоидный артрит, эндотоксин, эндотоксинемия, липополисахарид, липополисахарид-связывающий белок, sCD14, Toll-подобный рецептор 4, кишечная проницаемость.

В анализ включались публикации на английском и русском языке. Дополнительные источники находились посредством просмотра списков литературы отобранных статей и тематических обзоров. В обзор вошли оригинальные исследования, обзоры, метаанализы и авторитетные руководства, в случае их значимости для раскрытия темы.

Отбор статей осуществлялся с учетом их релевантности, методологического качества и значимости для предмета обзора. Особое внимание уделялось недавним публикациям, а также работам, вносящим существенный вклад или отражающим консенсус в исследуемой области. Извлечение и синтез данных осуществлялись нарративно, с акцентом на основные положения, современные достижения и области консенсуса либо разногласий. Формальной оценки качества или риска система-

тической ошибки не проводилось, что соответствует методологии нарративных обзоров. Целью обзора является сбалансированное изложение и критическая оценка современных литературных данных по теме дисбаланса ЭТСС при РА.

Результаты и обсуждения

Наличие эндотоксина в системном кровотоке пациентов с РА, часто называемое эндотоксинемией, является важнейшим компонентом патогенеза заболевания. Основные источники этого эндотоксина связаны с внутренними и внешними факторами окружающей среды.

Кишечный дисбактериоз и нарушение функции кишечного барьера как источник эндотоксина

Формирующийся консенсус указывает на то, что кишечный микробиом играет ключевую роль в патогенезе РА, формируя так называемую «ось кишечник-сустав». Исследования неизменно демонстрируют различия в микробном составе у пациентов с ранним РА по сравнению со здоровыми людьми, включая повышенное содержание видов *Prevotella* [7, 13, 14]. Ранние исследования специально подчеркивали более высокую численность видов *Prevotella copri*, связанную с впервые выявленным РА [13, 14], что привело к представлению о том, что этот вид играет очевидную патогенную роль. Однако недавние исследования выявили более сложную картину. Эффекты *P. copri* могут быть штаммоспецифичными: одни штаммы оказывают провоспалительное действие, а другие – нет [15, 16]. Это подчеркивает необходимость более детального функционального и геномного анализа, выходящего за рамки простого микробного профилирования, для полного понимания вклада микробиома в развитие РА.

Кишечный эпителиальный барьер, контролируемый плотными контактами, играет решающую роль в предотвращении транслокации бактериальных продуктов, таких как ЛПС, в системный кровоток [17]. При РА имеются убедительные и хорошо документированные данные о повышенной проницаемости кишечника, или синдроме «дырявого кишечника». Это подтверждается повышенным уровнем ЛПС в плазме и нарушением целостности кишечника, наблюдаемым в животных моделях артрита еще до манифестации заболевания. Здесь задействован критический, самоподдерживающийся механизм: само присутствие ЛПС вызывает повышение проницаемости плотных контактов кишечника за счет повышения уровня TLR4 и CD14 на мембранах энтероцитов [13]. Это создаёт патогенную обратную связь, в которой эндотоксин способствует собственному проникновению в кровоток, усиливая тем самым системную эндотоксемию и стимулируя воспалительные про-

цессы [13, 17]. Результаты одноцентрового пилотного исследования показали, что повышенный уровень зонулина в сыворотке и кале, маркера кишечной проницаемости, сопровождался повышением уровня ЛПС в плазме у пациентов с РА.

Помимо кишечного тракта, воздействие окружающей среды, в частности курение сигарет, является общепризнанным фактором риска развития РА [7]. Известно, что высушенный табак содержит высокие концентрации ЛПС. Исследование, проведенное среди южноафриканской когорты пациентов с РА, выявило статистически значимую корреляцию между курением и повышенным уровнем аутоантител в сыворотке крови, а также положительную связь между ЛПС, ЛБП и аутоантителами у курильщиков [6]. Это предполагает, что источник эндотоксина, будь то кишечная микробиота или воздействие окружающей среды, например, табака, может по-разному влиять на системный воспалительный ответ.

Роль системного ЛБП в эндотоксемии, связанной с РА, представляет собой сложную и порой противоречивую картину. Хотя во многих исследованиях сообщается о повышенном уровне ЛБП у пациентов с РА [18], одно известное исследование, проведенное среди африканской когорты, парадоксальным образом показало, что системный уровень ЛБП был значительно ниже у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми [6]. Это открытие ставит под сомнение предположение о том, что системный ЛСБ является универсальным маркером эндотоксемии, связанной с РА. Авторы данного исследования предполагают, что противоречивые результаты могут быть связаны с другим источником эндотоксина в их когорте, например, с употреблением табака, а не с микробной транслокацией. Это демонстрирует, что конкретный источник эндотоксина может влиять на системный воспалительный ответ, и подчеркивает необходимость стратификации пациентов в будущих исследованиях.

Основные компоненты системы связывания эндотоксина — ЛСБ, sCD14 и BPI — претерпевают значительные изменения при РА, как с точки зрения их концентрации, так и функции, играя различную роль в системном и локальном воспалении суставов. Липополисахарид-связывающий белок (lipoprotein-binding protein, ЛСБ): медиатор локального воспаления с двойной функцией

ЛСБ — важнейший белок острой фазы, синтезируемый гепатоцитами. Он выполняет функцию белка-переносчика липидов, способствуя связыванию ЛПС с его основным корецептором CD14, а затем с TLR4 на клетках врожденного иммунитета [11, 19, 20]. Хотя одно исследование не выявило

статистически значимых различий в уровнях ЛСБ в сыворотке крови у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой, весьма значимым результатом другого исследования является значительное повышение концентрации ЛСБ в синовиальной жидкости (СЖ) пациентов с РА. Это локальное повышение ЛСБ положительно коррелирует с другими маркерами воспаления в суставе, такими как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Такое расхождение между системными и локальными уровнями ЛСБ позволяет предположить, что сустав при РА представляет собой отдельный, высокоактивный очаг воспаления, вызванного эндотоксином, который не всегда отражается в системном кровотоке. Функционально ЛСБ в синовиальной жидкости при РА активен и способен представлять ЛПС моноцитам, что запускает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Это указывает на важную роль ЛСБ в усилении местного воспаления суставов. Важным открытием является положительная корреляция, наблюдаемая между уровнями ЛСБ и ревматоидным фактором (РФ) у пациентов с РА. Эта связь предполагает наличие потенциального моста между врожденным иммунным ответом на эндотоксин и продукцией аутоантител, подчеркивая центральную связь между двумя ключевыми патогенными путями при РА [21, 22].

Растворимый CD14 (sCD14): сторожевой фактор и движущая сила активности заболевания

Растворимый CD14 является циркулирующим корецептором ЛПС, играющим ключевую роль во врожденном иммунитете [10, 23]. Клинические исследования неизменно демонстрируют, что уровень циркулирующего sCD14 значительно повышен у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми [19, 24]. Более того, уровни sCD14 демонстрируют сильную положительную корреляцию с показателями активности заболевания, такими как индекс активности заболевания 28 (DAS28), и другими маркерами воспаления [19, 25, 24]. Это делает sCD14 перспективным неинвазивным биомаркером, поскольку его уровни в моче также, как было показано, коррелируют с активностью заболевания, что потенциально может заменить более инвазивные анализы крови.

Повышенный уровень sCD14, обнаруженный в синовиальной жидкости при РА, по крайней мере частично обусловлен протеолитическим расщеплением связанного с мембраной CD14 (mCD14) с поверхности синовиальных макрофагов [26]. Этот процесс имеет решающее значение для ускоренной продукции sCD14 в воспаленной среде сустава [26]. Важным открытием является то, что

sCD14 не просто «челнок» ЛПС или пассивный маркер воздействия эндотоксина; он действует как прямой провоспалительный драйвер в синовиальной микросреде. Исследования показывают, что sCD14, в присутствии даже низких концентраций ЛПС, может увеличивать экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на синовиальных фибробластах при РА, делая их более чувствительными к воспалительным сигналам [26]. Кроме того, исследование показало, что sCD14 сам по себе, независимо от ЛПС, может активировать фибробластоподобные синовиоциты РА (ФПС), которые начинают пролиферировать и вырабатывать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6 [27]. Это предполагает наличие самоподдерживающейся петли обратной связи, где воспаление приводит к высвобождению sCD14, который затем функционирует как молекулярный паттерн, ассоциированный с опасностью (DAMP), стимулируя дальнейшее воспаление и гиперплазию синовиальной оболочки, что является ключевым фактором в формировании деструктивной ткани паннуса [27].

BPI – это белок, синтезируемый нейтрофилами, обладающий высокой аффинностью связывания с липидом А ЛПС, что обуславливает его мощное

антимикробное и эндотоксин-нейтрализующее действие [12, 28]. Парадоксальным является тот факт, что уровни BPI в синовиальной жидкости пациентов с РА значительно выше, чем у пациентов с другими формами артрита, такими как псориатический артрит или остеоартрит. Это загадочное наблюдение, поскольку BPI является нейтрализатором эндотоксинов.

Этот парадокс можно интерпретировать как компенсаторную, но в конечном итоге недостаточную реакцию врожденного иммунитета на значительную локальную нагрузку эндотоксинами [29]. Альтернативно, функция BPI может быть ослаблена в микросреде РА, или его присутствие может быть просто пассивным маркером, обусловленным массивным притоком и дегрануляцией нейтрофилов, его основным клеточным источником [28]. Отсутствие мРНК BPI в синовиальных мембранах позволяет предположить, что этот белок не вырабатывается локально, а привлекается в сустав [30]. Это поднимает важный вопрос о том, является ли BPI активным участником в разрешении воспаления или пассивным участником, подавленным воспалительным процессом при синовите при РА.

Таблица 1

Маркеры эндотоксин связывающих систем, их корреляция с воспалительными параметрами при РА.

Table 1

Markers of Endotoxin-Binding Systems and their correlation with inflammatory parameters in RA.

Исследуемый параметр ЭТСС	Биоматериал	Результат	Корреляция с воспалительными маркерами	Ссылки на источники
ЛПС-связывающий белок (ЛСБ)	Сыворотка	Уровень ЛСБ либо не изменяется, либо повышается, причём в некоторых когортах статистически значимых изменений не наблюдалось [19]. В одном исследовании были выявлены более низкие уровни в африканской когорте [6].	Положительная корреляция с С-реактивным белком (СРБ) и ревматоидным фактором (РФ) [19]. Связь с активностью заболевания (DAS28) была тенденцией [6].	[19], [6]
ЛПС-связывающий белок (ЛСБ)	Синовиальная жидкость	Значительно выше, чем у пациентов с дегенеративным остеоартритом [18].	Положительная корреляция с СРБ и интерлейкином-6 (ИЛ-6) [18].	[18]
Растворимый CD14 (sCD14)	Сыворотка/Плазма	Значительно повышен по сравнению со здоровыми контрольными лицами [19, 24].	Сильная положительная корреляция с индексом активности заболевания 28 (DAS28) и высокочувствительным СРБ.	[19], [25], [24]
Растворимый CD14 (sCD14)	Синовиальная жидкость /Моча	Повышенный уровень в синовиальной жидкости и моче [26].	Уровень sCD14 в моче коррелирует с DAS28, СРБ и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) [26], [25].	[26], [25]
Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI)	Синовиальная жидкость	Значительно выше, чем при псориатическом артрите (ПсА) и остеоартрите (ОА) [29]	При РА нет корреляции с местными воспалительными индексами (DAS-28), в отличие от ПсА [29]	[29]

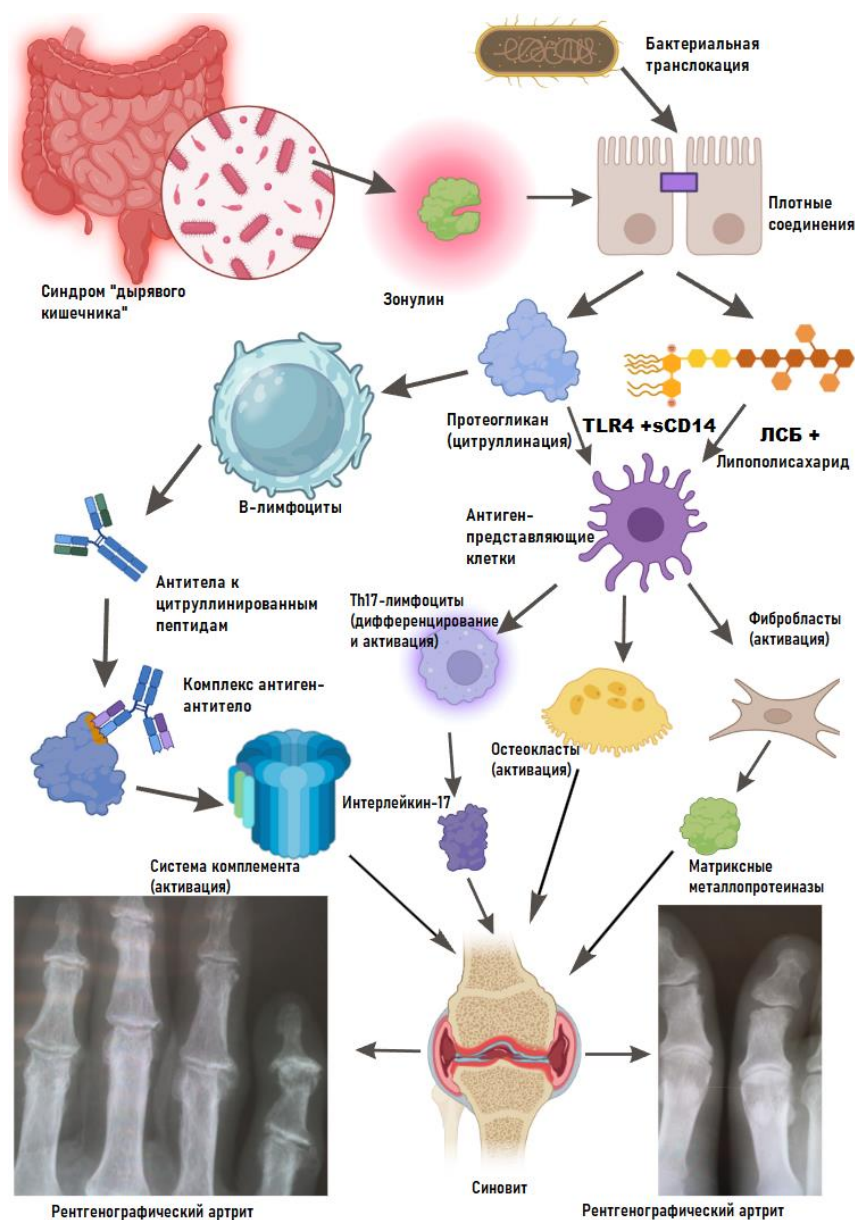


Рис. 1. Патогенез ревматоидного артрита в контексте нарушения ЭТСС.
Fig. 1. Rheumatoid arthritis pathogenesis in the setting of LPS processing dysregulation.

Взаимодействие ЛПС с молекулярными механизмами хозяина не просто вызывает генерализованное воспаление; оно непосредственно способствует характерному разрушению тканей, наблюдаемому при РА [31].

Сигнальный путь ЛПС-TLR4 является центральным звеном эндотоксин-опосредованного воспаления [8, 32]. В суставе ЛПС не просто запускает иммунный ответ воспалительных клеток. Вместо этого он физически взаимодействует и связывается с коллагеном II типа во внеклеточном матриксе хряща (ВКМ), образуя так называемый «комплекс проколлаген-эндотоксин» (ПЭК). Эта физическая связь активирует TLR4 на хондроци-

тах, резидентных клетках хряща, что, в свою очередь, активирует внутриклеточные сигнальные пути NF- κ B и PI-3K. Эта молекулярная активация приводит к экспрессии катаболических ферментов, таких как матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) и матриксная металлопротеиназа-13 (ММП-13), а также циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). Этот прямой сигнальный каскад завершается массовой деградацией хрящевого матрикса и апоптозом хондроцитов, что даёт точное молекулярное объяснение характерного разрушения суставов при РА. Важность этих путей дополнительно подчёркивается исследованиями, показывающими, что специфические ингибиторы ИкВ-киназы

(IKK) и PI-3K могут полностью блокировать индуцированную ЛПС деградиацию ВКМ и апоптоз хондроцитов.

Синовиальные макрофаги являются ключевыми эффекторными клетками в патогенезе РА, поляризуясь в сторону провоспалительного фенотипа M1 в активной фазе заболевания [33, 34]. Транслокация ЛПС в сустав в комплексе со связывающими его партнерами активирует TLR4 на этих макрофагах. Эта активация индуцирует NF-κB-зависимую продукцию мощных воспалительных цитокинов, включая TNF-α, IL-6 и IL-1β [12, 34, 35]. Этот цикл клеточной активации играет центральную роль в усилении и поддержании воспаления в суставе, создавая порочный круг продукции цитокинов и повреждения тканей.

вающими его партнерами активирует TLR4 на этих макрофагах. Эта активация индуцирует NF-κB-зависимую продукцию мощных воспалительных цитокинов, включая TNF-α, IL-6 и IL-1β [12, 34, 35]. Этот цикл клеточной активации играет центральную роль в усилении и поддержании воспаления в суставе, создавая порочный круг продукции цитокинов и повреждения тканей.

Таблица 2

Предполагаемые молекулярные механизмы систем связывания эндотоксинов в патогенезе РА.

Table 2

Proposed Molecular Mechanisms of Endotoxin-Binding Systems in RA Pathogenesis.

Маркер	Таргетные клетки	Сигнальный путь	Результат	Ссылки
ЛПС в комплексе с ЛСБ и sCD14	Макрофаго-подобные синовиоциты	Толл-подобный рецептор 4 (TLR4) → NF-κB, MAPK, JAK/STAT	Продукция провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β) [34], стимуляция поляризации макрофагов M1 [33, 34] и усиление локального воспаления [18]	[18], [33], [34]
ЛСБ	Хондроциты	TLR4 → NF-κB & PI-3K	Повышение активности катаболических ферментов (ММП-9, ММП-13, ЦОГ-2), приводящее к деградации хрящевого матрикса и апоптозу хондроцитов	[32]
sCD14	Фибробласто-подобные синовиоциты (ФПС)	TLR4	Активация ФПС [27], экспрессия провоспалительных цитокинов/хемокинов [27] и стимуляция пролиферации ФПС [27]	[26], [27]
BPI	Нейтрофилы, богатый нейтрофилами экссудат	Неизвестно (при РА)	Потенциальная нейтрализация ЛПС [12, 28] и возможный пассивный маркер массивной дегрануляции нейтрофилов	[12], [28]

Выводы

Патогенная роль системы связывания эндотоксинов открывает широкие возможности для разработки новых терапевтических стратегий. Доклинические исследования убедительно подтверждают эффективность таргетного лечения ЛСБ и CD14. Генетическое нокаутирование ЛСБ и CD14 в мышинных моделях артрита, вызванного слабовыраженным воспалением, значительно предотвратило разрушение хряща [9, 36]. В клиническом исследовании, подтверждающем концепцию, лечение моноклональными антителами к CD14 (IC14) у людей замедлило и подавило экспрессию воспалительных генов, индуцированную ЛПС [37]. Однако двойная провоспалительная и противовоспалительная функции ЛСБ и sCD14 представляют собой значительную проблему для разработки терапевтических средств [10, 37, 38]. Простой антагонизм этих молекул может быть неоптимальным подходом, поскольку может нарушить их защитную функцию в предотвращении выраженного системного воспаления. Вероятно, потребуется более тонкая стратегия, возможно, селективный модулятор, блокирующий провоспалительные эффекты при сохранении защитных [39, 40].

Учитывая роль кишечника как основного источника эндотоксина, модуляция его микробиома представляет собой перспективную терапевтическую и профилактическую стратегию. Исследование природного соединения, полисахарида *Lycium barbarum*, продемонстрировало его способность облегчать симптомы РА, изменяя состав микробиоты кишечника [41]. Это предполагает новый, непрямой терапевтический подход, который не требует прямого воздействия на эндотоксинсвязывающие белки хозяина, а фокусируется на источнике эндотоксина.

Сложные механизмы, лежащие в основе системы связывания эндотоксинов при РА, по-прежнему оставляют много нерешенных вопросов. Точные механизмы, посредством которых конкретные штаммы бактерий способствуют патогенезу РА, остаются существенным пробелом в знаниях [42, 15]. Также крайне важно определить точную функцию высоких уровней BPI в суставах, пораженных РА: являются ли они защитными, повреждающими или просто пассивным маркером инфильтрации нейтрофилов? Необходимы дальнейшие исследования, чтобы дифференцировать эффекты эндотоксинов из разных источников, таких как кишечник и дыхательные пути, и как они

по-разному влияют на воспалительный ответ при РА [6, 43]. Наконец, валидация неинвазивных биомаркеров, таких как мочевого sCD14 и фекальные маркеры воспаления, имеет решающее значение для разработки новых диагностических и мониторинговых инструментов при РА.

Ось связывания эндотоксинов не является периферическим фактором при РА; она является центральным фактором его патогенеза. Глубокие изменения уровней ЛСБ, sCD14 и BPI, а также

уникальные патогенные механизмы, запускаемые ЛПС, устанавливают прямую связь между эндотоксинеми и системным и локальным разрушением суставов. Понимание этого сложного молекулярного ландшафта позволит нам приблизиться к разработке новых диагностических инструментов и терапевтических стратегий, нацеленных на самые истоки воспалительного каскада при ревматоидном артрите.

Список источников

1. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2016. Vol. 388. № 10055. P. 2023 – 2038.
2. Chaurasia N., Singh A., Singh I.L., Singh T., Tiwari T. Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020. Vol. 9. P. 2219 – 2225.
3. Lassere M.N., Rappo J., Portek I.J., Sturgess A., Edmonds J.P. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study // *Internal Medicine Journal*. 2013. Vol. 43. P. 66 – 72.
4. Zhang Z., Gao X., Liu S., et al. Global, regional, and national epidemiology of rheumatoid arthritis among people aged 20-54 years from 1990 to 2021 // *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. № 10736.
5. Venetsanopoulou A.I., Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Epidemiology and risk factors for rheumatoid arthritis development // *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2023. Vol. 34. № 4. P. 404 – 413.
6. Meyer P.W.A., Ally M.M.T.M., Tikly M., Tintinger G., Winchow L.L., Steel H., Anderson R. Tobacco-derived lipopolysaccharide, not microbial translocation, as a potential contributor to the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Mediators of Inflammation*. 2019. № 4693870.
7. Lu J., Wang Y., Wu J., Duan Y., Zhang H., Du H. Linking microbial communities to rheumatoid arthritis: focus on gut, oral microbiome and their extracellular vesicles // *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. № 1503474.
8. Arya P., Sharma V., Singh P., Thapliyal S., Sharma M. Bacterial endotoxin-lipopolysaccharide role in inflammatory diseases: an overview // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2025. Vol. 28. № 5. P. 553 – 564.
9. Won Y., Yang J.I., Park S., Chun J.S. Lipopolysaccharide binding protein and CD14, cofactors of toll-like receptors, are essential for low-grade inflammation-induced exacerbation of cartilage damage in mouse models of posttraumatic osteoarthritis // *Arthritis & Rheumatology*. 2021. Vol. 73. № 8. P. 1451 – 1460.
10. Kitchens R.L., Thompson P.A. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions // *Journal of Endotoxin Research*. 2005. Vol. 11. № 4. P. 225 – 229.
11. Rhee S.H. Lipopolysaccharide: basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut // *Intestinal Research*. 2014. Vol. 12. № 2. P. 90 – 95.
12. Srivastava A., Casey H., Johnson N., Levy O., Malley R. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein rBPI21 protects against pneumococcal disease // *Infection and Immunity*. 2007. Vol. 75. № 1. P. 342 – 349.
13. Guo S., Al-Sadi R., Said H.M., Ma T.Y. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14 // *American Journal of Pathology*. 2013. Vol. 182. № 2. P. 375 – 387.
14. Bernard N.J. Rheumatoid arthritis: *Prevotella copri* associated with new-onset untreated RA // *Nature Reviews Rheumatology*. 2014. Vol. 10. № 1. P. 2.
15. Utrata A., Schmidtner N., Mester P., Schmid S., Müller M., Pavel V., Buechler C. Plasma lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is induced in critically ill females with Gram-negative infections – preliminary study // *Infectious Disease Reports*. 2025. Vol. 17. № 1 (10).
16. Abdelsalam N.A., Hegazy S.M., Aziz R.K. The curious case of *Prevotella copri* // *Gut Microbes*. 2023. Vol. 15. № 2. № 2249152.
17. Heidt C., Kämmerer U., Fobker M., Rüffer A., Marquardt T., Reuss-Borst M. Assessment of intestinal permeability and inflammation biomarkers in patients with rheumatoid arthritis // *Nutrients*. 2023. Vol. 15. № 10. № 2386.
18. Heumann D., Bas S., Gallay P., Le Roy D., Barras C., Mensi N., Glauser M.P., Vischer T. Lipopolysaccharide-binding protein as a marker of inflammation in synovial fluid of patients with arthritis: correlation with interleukin 6 and C-reactive protein // *Journal of Rheumatology*. 1995. Vol. 22. № 7. P. 1224 – 1229.

19. Ayyappan P., Harms R.Z., Seifert J.A., Bemis E.A., Feser M.L., Deane K.D., Demoruelle M.K., Mikuls T.R., Holers V.M., Sarvetnick N.E. Heightened levels of antimicrobial response factors in patients with rheumatoid arthritis // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. № 427.
20. Talib M., Gyebrovski B., Fodor A., Mészáros A., Balog Virág K., Barta L.G., Rojkovich B., Nagy G., Sármay G. PD-L1⁺ regulatory B cells from rheumatoid arthritis patients have impaired function in suppressing IFN- γ and IL-21 production // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26. № 7. № 2998.
21. Derksen V.F.A.M., Huizinga T.W.J., van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis // *Seminars in Immunopathology*. – 2017. Vol. 39. № 4. P. 437 – 446.
22. Sokolova M.V., Schett G., Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: historical background and novel findings // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022. Vol. 63. № 2. P. 138 – 151.
23. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M., Miller D.S., Johnson D.A., Kelley M., Busse L.A., Zukowski M.M., Wright S.D. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14 // *Journal of Experimental Medicine*. 1994. Vol. 179. № 1. P. 269 – 277.
24. Chen X., Lu J., Bao J., Guo J., Shi J., Wang Y. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013. Vol. 24. № 1. P. 83 – 89.
25. Sabry R., El-Madbouly A.A., Abozeid H.E., Hassan M.M. Urinary orosomucoid-2 and soluble CD14 as potential biomarkers for assessment of disease activity in rheumatoid arthritis // *Egyptian Journal of Immunology*. 2018. Vol. 25. № 2. P. 107 – 116.
26. Yu S., Nakashima N., Xu B.H., et al. Pathological significance of elevated soluble CD14 production in rheumatoid arthritis // *Rheumatology International*. 1998. Vol. 17. № 6. P. 237 – 243.
27. Ichise Y., Saegusa J., Tanaka-Natsui S., Naka I., Hayashi S., Kuroda R., Morinobu A. Soluble CD14 induces pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells via Toll-like receptor 4 // *Cells*. 2020. Vol. 9. № 7. № 1689.
28. Schultz H., Weiss J.P. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease // *Clinica Chimica Acta*. 2007. Vol. 384. № 1-2. P. 12 – 23.
29. Punzi L., Peuravuori H., Jokilampi-Siltanen A., et al. Bactericidal/permeability-increasing protein and pro-inflammatory cytokines in synovial fluid of psoriatic arthritis // *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2000. – Vol. 18. № 5. P. 613 – 615.
30. Paulsen F., Pufe T., Conradi L., et al. Antimicrobial peptides are expressed and produced in healthy and inflamed human synovial membranes // *Journal of Pathology*. 2002. Vol. 198. № 3. P. 369 – 377.
31. Jin S., Wetzel D., Schirmer M. Deciphering mechanisms and implications of bacterial translocation in human health and disease // *Current Opinion in Microbiology*. 2022. Vol. 67. – № 102147.
32. Lorenz W., Buhrmann C., Mobasher A., et al. Bacterial lipopolysaccharides form procollagen–endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. 2013. Vol. 15. № R111.
33. Nishimura H., Gogami A., Miyagawa Y., et al. Bactericidal/permeability-increasing protein promotes complement activation for neutrophil-mediated phagocytosis on bacterial surface // *Immunology*. 2001. Vol. 103. № 4. P. 519 – 525.
34. Zheng Y., Wei K., Jiang P., Zhao J., Shan Y., Shi Y., Zhao F., Chang C., Li Y., Zhou M., Lv X., Guo S., He D. Macrophage polarization in rheumatoid arthritis: signaling pathways, metabolic reprogramming, and crosstalk with synovial fibroblasts // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. № 1394108.
35. Matsukawa A., Ohkawara S., Maeda T., et al. Production of IL-1 and IL-1 receptor antagonist and the pathological significance in lipopolysaccharide-induced arthritis in rabbits // *Clinical and Experimental Immunology*. 1993. Vol. 93. № 2. P. 206 – 211.
36. Paulsen I.W., Munk H.L., Troelsen J.T., Pedersen O.B. Cluster of differentiation 14 (CD14) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in psoriatic arthritis and spondyloarthritis // *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021. Vol. 39. № 5. P. 1196.
37. Spek C.A., Verbon A., Aberson H., et al. Treatment with an anti-CD14 monoclonal antibody delays and inhibits lipopolysaccharide-induced gene expression in humans in vivo // *Journal of Clinical Immunology*. 2003. Vol. 23. № 2. P. 132 – 140.
38. Korkosz M., Bukowska-Strakova K., Sadis S., et al. Monoclonal antibodies against macrophage colony-stimulating factor diminish the number of circulating intermediate and nonclassical monocytes in rheumatoid arthritis patients // *Blood*. 2012. Vol. 119. № 22. P. 5329 – 5330.
39. Kwan-Morley J., Albert D. B-cell inhibitors as therapy for rheumatoid arthritis: an update // *Current Rheumatology Reports*. 2007. Vol. 9. № 5. P. 401 – 406.

40. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M., et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig // *New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 349. № 20. P. 1907 – 1915.
41. Lai W., Wang C., Lai R., Peng X., Luo J. Lycium barbarum polysaccharide modulates gut microbiota to alleviate rheumatoid arthritis in a rat model // *NPJ Science of Food*. 2022. Vol. 6. № 1. Article 34.
42. Seymour B.J., Allen B.E., Kuhn K.A. Microbial mechanisms of rheumatoid arthritis pathogenesis // *Current Rheumatology Reports*. 2024. Vol. 26. № 4. P. 124 – 132.
43. Mazaheri-Tehrani S., Rezaei F., Heidari-Hasanabadi S., Malakoutikhah M., Amani-Beni R., Arefian M., Heidari-Beni M., Kelishadi R. Serum lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2025. Vol. 17. № 1. № 268.

References

1. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016. Vol. 388. No. 10055. P. 2023 – 2038.
2. Chaurasia N., Singh A., Singh I.L., Singh T., Tiwari T. Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020. Vol. 9. P. 2219 – 2225.
3. Lassere M.N., Rappo J., Portek I.J., Sturgess A., Edmonds J.P. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study. *Internal Medicine Journal*. 2013. Vol. 43. P. 66 – 72.
4. Zhang Z., Gao X., Liu S., et al. Global, regional, and national epidemiology of rheumatoid arthritis among people aged 20-54 years from 1990 to 2021. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. No. 10736.
5. Venetsanopoulou A.I., Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Epidemiology and risk factors for rheumatoid arthritis development. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2023. Vol. 34. No. 4. P. 404 – 413.
6. Meyer P.W.A., Ally M.M.T.M., Tikly M., Tintinger G., Winchow L.L., Steel H., Anderson R. Tobacco-derived lipopolysaccharide, not microbial translocation, as a potential contributor to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2019. No. 4693870.
7. Lu J., Wang Y., Wu J., Duan Y., Zhang H., Du H. Linking microbial communities to rheumatoid arthritis: focus on gut, oral microbiome and their extracellular vesicles. *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. No. 1503474.
8. Arya P., Sharma V., Singh P., Thapliyal S., Sharma M. Bacterial endotoxin-lipopolysaccharide role in inflammatory diseases: an overview. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2025. Vol. 28. No. 5. P. 553 – 564.
9. Won Y., Yang J.I., Park S., Chun J.S. Lipopolysaccharide binding protein and CD14, cofactors of toll-like receptors, are essential for low-grade inflammation-induced exacerbation of cartilage damage in mouse models of posttraumatic osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021. Vol. 73. No. 8. P. 1451 – 1460.
10. Kitchens R.L., Thompson P.A. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions. *Journal of Endotoxin Research*. 2005. Vol. 11. No. 4. P. 225 – 229.
11. Rhee S.H. Lipopolysaccharide: basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut. *Intestinal Research*. 2014. Vol. 12. No. 2. P. 90 – 95.
12. Srivastava A., Casey H., Johnson N., Levy O., Malley R. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein rBPI21 protects against pneumococcal disease. *Infection and Immunity*. 2007. Vol. 75. No. 1. P. 342 – 349.
13. Guo S., Al-Sadi R., Said H.M., Ma T.Y. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14. *American Journal of Pathology*. 2013. Vol. 182. No. 2. P. 375 – 387.
14. Bernard N.J. Rheumatoid arthritis: *Prevotella copri* associated with new-onset untreated RA. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014. Vol. 10. No. 1. P. 2.
15. Utrata A., Schmidtner N., Mester P., Schmid S., Müller M., Pavel V., Buechler C. Plasma lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is induced in critically ill females with Gram-negative infections – preliminary study. *Infectious Disease Reports*. 2025. Vol. 17. No. 1 (10).
16. Abdelsalam N.A., Hegazy S.M., Aziz R.K. The curious case of *Prevotella copri*. *Gut Microbes*. 2023. Vol. 15. No. 2. No. 2249152.
17. Heidt C., Kämmerer U., Fobker M., Rüffer A., Marquardt T., Reuss-Borst M. Assessment of intestinal permeability and inflammation biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2023. Vol. 15. No. 10. No. 2386.
18. Heumann D., Bas S., Gallay P., Le Roy D., Barras C., Mensi N., Glauser M.P., Vischer T. Lipopolysaccharide-binding protein as a marker of inflammation in synovial fluid of patients with arthritis: correlation with interleukin 6 and C-reactive protein. *Journal of Rheumatology*. 1995. Vol. 22. No. 7. P. 1224 – 1229.

19. Ayyappan P., Harms R.Z., Seifert J.A., Bemis E.A., Feser M.L., Deane K.D., Demoruelle M.K., Mikuls T.R., Holers V.M., Sarvetnick N.E. Heightened levels of antimicrobial response factors in patients with rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. No. 427.
20. Talib M., Gyebrovszki B., Fodor A., Mészáros A., Balog Virág K., Barta L.G., Rojkovich B., Nagy G., Sármay G. PD-L1⁺ regulatory B cells from rheumatoid arthritis patients have impaired function in suppressing IFN- γ and IL-21 production. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26. No. 7. No. 2998.
21. Derksen V.F.A.M., Huizinga T.W.J., van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. – 2017. Vol. 39. No. 4. P. 437 – 446.
22. Sokolova M.V., Schett G., Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: historical background and novel findings. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022. Vol. 63. No. 2. P. 138 – 151.
23. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M., Miller D.S., Johnson D.A., Kelley M., Busse L.A., Zu-kowski M.M., Wright S.D. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *Journal of Experimental Medicine*. 1994. Vol. 179. No. 1. P. 269 – 277.
24. Chen X., Lu J., Bao J., Guo J., Shi J., Wang Y. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013. Vol. 24. No. 1. P. 83 – 89.
25. Sabry R., El-Madbouly A.A., Abozeid H.E., Hassan M.M. Urinary orosomucoid-2 and soluble CD14 as potential biomarkers for assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Egyptian Journal of Immunology*. 2018. Vol. 25. No. 2. P. 107 – 116.
26. Yu S., Nakashima N., Xu B. H., et al. Pathological significance of elevated soluble CD14 production in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 1998. Vol. 17. No. 6. P. 237 – 243.
27. Ichise Y., Saegusa J., Tanaka-Natsui S., Naka I., Hayashi S., Kuroda R., Morinobu A. Soluble CD14 induces pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells via Toll-like receptor 4. *Cells*. 2020. Vol. 9. No. 7. No. 1689.
28. Schultz H., Weiss J.P. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease. *Clinica Chimica Acta*. 2007. Vol. 384. No. 1-2. P. 12 – 23.
29. Punzi L., Peuravuori H., Jokilampi-Siltanen A., et al. Bactericidal/permeability-increasing protein and pro-inflammatory cytokines in synovial fluid of psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2000. – Vol. 18. No. 5. P. 613 – 615.
30. Paulsen F., Pufe T., Conradi L., et al. Antimicrobial peptides are expressed and produced in healthy and inflamed human synovial membranes. *Journal of Pathology*. 2002. Vol. 198. No. 3. P. 369 – 377.
31. Jin S., Wetzel D., Schirmer M. Deciphering mechanisms and implications of bacterial translocation in human health and disease. *Current Opinion in Microbiology*. 2022. Vol. 67. – No. 102147.
32. Lorenz W., Buhrmann C., Mobasher A., et al. Bacterial lipopolysaccharides form procollagen–endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013. Vol. 15. No. R111.
33. Nishimura H., Gogami A., Miyagawa Y., et al. Bactericidal/permeability-increasing protein promotes complement activation for neutrophil-mediated phagocytosis on bacterial surface. *Immunology*. 2001. Vol. 103. No. 4. P. 519 – 525.
34. Zheng Y., Wei K., Jiang P., Zhao J., Shan Y., Shi Y., Zhao F., Chang C., Li Y., Zhou M., Lv X., Guo S., He D. Macrophage polarization in rheumatoid arthritis: signaling pathways, metabolic reprogramming, and crosstalk with synovial fibroblasts. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. No. 1394108.
35. Matsukawa A., Ohkawara S., Maeda T., et al. Production of IL-1 and IL-1 receptor antagonist and the pathological significance in lipopolysaccharide-induced arthritis in rabbits. *Clinical and Experimental Immunology*. 1993. Vol. 93. No. 2. P. 206 – 211.
36. Paulsen I.W., Munk H.L., Troelsen J.T., Pedersen O.B. Cluster of differentiation 14 (CD14) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in psoriatic arthritis and spondyloarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021. Vol. 39. No. 5. P. 1196.
37. Spek C.A., Verbon A., Aberson H., et al. Treatment with an anti-CD14 monoclonal antibody delays and inhibits lipopolysaccharide-induced gene expression in humans in vivo. *Journal of Clinical Immunology*. 2003. Vol. 23. No. 2. P. 132 – 140.
38. Korkosz M., Bukowska-Strakova K., Sadis S., et al. Monoclonal antibodies against macrophage colony-stimulating factor diminish the number of circulating intermediate and nonclassical monocytes in rheumatoid arthritis patients. *Blood*. 2012. Vol. 119. No. 22. P. 5329 – 5330.
39. Kwan-Morley J., Albert D. B-cell inhibitors as therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Current Rheumatology Reports*. 2007. Vol. 9. No. 5. P. 401 – 406.

40. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M., et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 349. No. 20. P. 1907 – 1915.
41. Lai W., Wang C., Lai R., Peng X., Luo J. Lycium barbarum polysaccharide modulates gut microbiota to alleviate rheumatoid arthritis in a rat model. *NPJ Science of Food*. 2022. Vol. 6. No. 1. Article 34.
42. Seymour B.J., Allen B.E., Kuhn K.A. Microbial mechanisms of rheumatoid arthritis pathogenesis. *Current Rheumatology Reports*. 2024. Vol. 26. No. 4. P. 124 – 132.
43. Mazaheri-Tehrani S., Rezaei F., Heidari-Hasanabadi S., Malakoutikhah M., Amani-Beni R., Arefian M., Heidari-Beni M., Kelishadi R. Serum lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2025. Vol. 17. No. 1. No. 268.

Информация об авторах

Горлов А.А., ассистент кафедры внутренней медицины N2, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6597-8550>, Ордена Трудового Красного знамени Медицинский институт Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

Белоглазов В.А., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины N2, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>, Ордена Трудового Красного знамени Медицинский институт Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

Яцков И.А., кандидат медицинских наук, доцент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>, Ордена Трудового Красного знамени Медицинский институт, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

Агеева Е.С., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>, Ордена Трудового Красного знамени Медицинский институт, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

Келеджиева Э.В., кандидат медицинских наук, доцент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1111-5079>, Ордена Трудового Красного знамени Медицинский институт, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

© Горлов А.А., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Агеева Е.С., Келеджиева Э.В., 2025