УДК: 616-002.77-07:616.61

РОЛЬ АНТИТЕЛ К КАРБАМИЛИРОВАННЫМ БЕЛКАМ В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (обзор литературы)

Хаджиматова И.Х., Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А.
Ташкентский Государственный Медицинский Университет, Узбекистан.

РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИДА КАРБАМИЛЛАНГАН ОҚСИЛЛАРГА ҚАРШИ АНТИТАНАЧАЛАРНИНГ РОЛИ (адабиётлар таҳлили)

Хаджиматова И.Х., Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А.
Тошкент Давлат Тиббиёт Университети, Ўзбекистон.

THE ROLE OF ANTIBODIES TO CARBAMYLATED PROTEINS IN THE CLINICAL COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS (Literature Review)

Khadjimatova I.X., Karimov M.Sh., Eshmurzayeva A.A.
Tashkent State Medical University, Uzbekistan.

Аннотация: *Ревматоидный артрит представляет собой наиболее распространённое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным поражением суставов и системным вовлечением внутренних органов. Важную роль в диагностике РА играет выявление специфических биомаркеров, к которым относятся IgM ревматоидного фактора, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину. Ревматоидный фактор и АЦЦП включены в классификационные критерии Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, 2010), на основании которых выделяют серопозитивный и серонегативный варианты заболевания. В последние годы накоплен значительный объём данных о новых высокочувствительных и специфичных лабораторных маркерах ревматоидного артрита. Среди наиболее перспективных на современном этапе рассматриваются антитела к карбамилированным белкам (анти-CarP).*
Ключевые слова: *ревматоидный артрит, анти-CarP, ревматоидный фактор, АЦЦП.*

Изоҳ. *Ревматоид артрит энг кенг тарқалган иммун яллиғланиш (аутоиммун) ревматик касаллик бўлиб, бўғимларнинг сурункали эрозив шикастланиши ва ички органларнинг тизимли иштироки билан тавсифланади. РА диагностикасида ревматоид омилнинг ИгМ, циклик цитруллинланган пептидга антитаналар ва модификацияланган ситруллинланган виментинга антитаналарни ўз ичига олган ўзига хос биомаркерларни аниқлаш муҳим роль ўйнайди. Ревматоид омил ва АҚСЎП Америка ревматологлар коллегияси ва Европа ревматологлар ассоциациялари альянсининг таснифлаш мезонларига киритилган (АСР/ЭУЛАР, 2010), улар асосида касалликнинг серопозитив ва серонегатив вариантлари ажратилади. Сўнгги йилларда ревматоид артритнинг янги юқори сезгир ва ўзига хос лаборатория маркерлари ҳақида катта ҳажмдаги маълумотлар тўпланган. Ҳозирги босқичда карбамилланган оқсилларга қарши антитаналар (анти-СарП) энг истиқболли ҳисобланади.*
Калит сўзлар: *ревматоид артрит, анти-CarP, ревматоид омил, ЦЦПА.*

Annotation. *Rheumatoid arthritis is the most common immune-inflammatory (autoimmune) rheumatic disease characterized by chronic erosive joint involvement and systemic involvement of internal organs. An important role in the diagnosis of RA is played by the identification of specific biomarkers, which include IgM of the rheumatoid factor, antibodies to the cyclic citrullinated peptide, and antibodies to the modified citrullinated vitamin. Rheumatoid factor and ARCP are included in the classification criteria of the American College of Rheumatologists and the European Alliance of Rheumatological Associations (ACR/EULAR, 2010), based on which seropositive and seronegative variants of the disease are distinguished. In recent years, a significant amount of data has been accumulated on new highly sensitive and specific laboratory markers of rheumatoid arthritis. Among the most promising at the present stage are antibodies to carbamyl proteins (anti-CarP).*
Keywords: *rheumatoid arthritis, anti-CarP, rheumatoid factor, ARCP.*

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся персистирующим воспалением синовиальной оболочки, приводящим к отёку суставов, болевому синдрому и двусторонней скованности движений, что со временем может обусловливать развитие инвалидизации (рис. 1) [44]. По современным эпидемиологическим данным, распространённость РА в мире составляет примерно 0,4–1,3% (Lin et al., 2020). Патогенез заболевания связан со сложным взаимодействием генетических факторов, внешних триггеров и случайных воздействий, включая определённые вирусные и бактериальные агенты, способствующие утрате иммунологической толерантности к собственным белкам, содержащим цитруллиновые остатки, что в конечном итоге ведёт к развитию заболевания [10,11,12,13]. В настоящее время применяется широкий спектр терапевтических подходов, включая традиционные и биологические базисные противоревматические препараты (Lin et al., 2020), однако ни один из существующих методов лечения не обеспечивает универсальной эффективности у всех пациентов (Sokka et al., 1999; Aletaha, Smolen, 2018; Lin et al., 2020). В связи с этим дальнейшее изучение патогенетических механизмов РА и разработка таргетных терапевтических стратегий остаются приоритетными направлениями современной ревматологии [1,2,3,6,12].



Рисунок 1. Картина сустава при норме и поражении.

Анализ на АЦЦП является одним из ключевых диагностических тестов. Эти антитела образуются в результате модификации аргинина в цитруллин и распознаются как чуждые организмом. АЦЦП имеют специфичность более 95% и чувствительность около 80% для РА, что делает их незаменимыми в диагностике. Анализ на антитела к anti-MCV также является высоко специфичным, достигая 98% [8,15,17,21].

Кроме того, у всех пациентов с подозрением на РА рекомендуется определение ревматоидного фактора (РФ) — аутоантитела, которое может указывать на наличие воспалительных процессов. Однако стоит отметить, что отрицательный результат теста на РФ не исключает РА [7,14].

При диагностике системных заболеваний соединительной ткани также важно провести исследование на наличие антиядерных антител (ANA). Эти антитела являются маркерами аутоиммунных заболеваний и используются для скрининга. Однако отрицательный результат анализа не исключает наличие заболевания, поскольку ANA могут обнаруживаться у 3–5% здоровых людей.

Совсем недавно были описаны новые маркеры, такие как антитела против карбамилированного белка (anti-CarP) и антитела против протеин-аргинин деиминазы (anti-PAD). Эти маркеры обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Анти-CarP могут определяться у значительной доли пациентов с РА и ассоциируются с более быстрым рентгенологическим прогрессированием заболевания. Аналогично, антитела против PAD, особенно PAD4, имеют высокий уровень специфичности и могут быть обнаружены на доклинической стадии заболевания [9,16,19].

Генетические исследования, такие как типирование HLA-B27, также играют важную роль в диагностике и прогнозировании РА. Доказано, что HLA-B27 ассоциирован с более тяжелыми формами заболевания. Генетические тесты могут быть использованы для выявления пациентов с повышенным риском, что позволяет проводить более тщательное наблюдение за ними.

Для дифференциальной диагностики и оценки активности воспаления обязательно проводят общий анализ крови и исследование уровня С-реактивного белка (СРБ). У пациентов с РА характерно увеличение уровня полиморфно-ядерных нейтрофилов и повышение уровня СРБ, что позволяет использовать эти показатели в классификационных критериях РА [43,46].

Карбамилирование (рис. 2) представляет собой неферментативную посттрансляционную модификацию белков, при которой взаимодействие цианата с ε-аминогруппой боковой цепи лизина приводит к образованию гомоцитруллина. Показано, что в условиях воспалительного процесса нейтрофилы, продуцируя миелопероксидазу, усиливают карбамилирование за счёт окисления тиоцианата пероксидом водорода. Экспериментальные данные свидетельствуют, что формирование иммунного ответа на карбамилированные белки сопровождается выработкой интерферона-γ (ИФН-γ), интерлейкинов-10 и -17, а также хемотаксисом и пролиферацией CD4+-Т-лимфоцитов, что ассоциировано с развитием эрозивного артрита [5,24]. В исследовании L. J. O'Neil и соавт. [22] была выявлена корреляционная связь между уровнем карбамилированных гистонов нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и процессами остеокластогенеза.

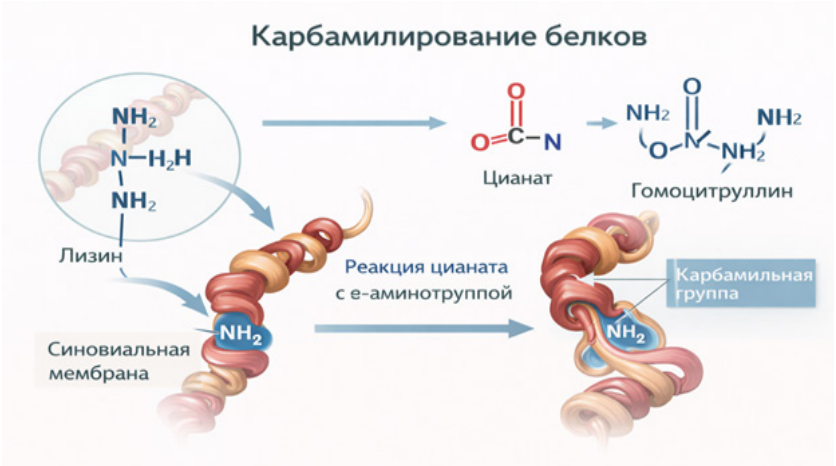


Рисунок 2. Процесс карбамилирования белков.

Согласно данным метаанализа [18,26,29], при сопоставлении группы пациентов с ревматоидным артритом и здоровых лиц чувствительность выявления антител к карбамилированным белкам (анти-Карб) составила 42%, тогда как специфичность достигала 96%. В исследовании П. А. Кузнецовой и соавт. [31,33] продемонстрировано, что антитела к карбамилированному виментину обнаруживались у больных РА чаще, чем традиционные серологические маркеры — ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Показано также, что у пациентов с положительными анти-Карб возможна серонегативность по РФ и АЦЦП [32, 34, 37]. Данные антитела могут выявляться ещё до клинического дебюта заболевания и рассматриваются как прогностический маркер развития РА [49,50]. Совместное определение анти-Карб, РФ и АЦЦП повышает диагностическую специфичность РА по сравнению со здоровым контролем [35,36].

Накоплены данные, свидетельствующие о специфических клинических характеристиках анти-Карб-позитивного варианта ревматоидного артрита. У пациентов с наличием этих антител по результатам рентгенологического обследования чаще выявляется более выраженное эрозивное поражение суставов, причём данная закономерность особенно характерна для больных, отрицательных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду [3, 9, 11, 12, 38–42]. Кроме того, повышенные уровни анти-Карб ассоциируются с развитием интерстициального поражения лёгких как одного из системных проявлений заболевания [45,47,48]. В испанском когортном исследовании показано, что у анти-Карб-позитивных пациентов отмечается более высокая смертность, преимущественно обусловленная патологией дыхательной системы [21].

В ряде исследований убедительно показано, что у пациентов с ревматоидным артритом, серопозитивных по IgM ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, заболевание протекает тяжелее и характеризуется неблагоприятным прогнозом, что проявляется более выраженным рентгенологическим прогрессированием, высокой активностью воспалительного процесса и повышенным риском летального исхода. Вместе с тем установлено, что отсутствие этих серологических маркеров не всегда свидетельствует о благоприятном течении болезни. В связи с этим исследователи из Манчестерского университета предположили, что неблагоприятные исходы у части серонегативных пациентов могут быть обусловлены наличием в сыворотке других аутоантител, способных влиять на течение заболевания [3,23].

В последующих работах учёных Лейденского университета в сыворотке пациентов, отрицательных по антителам к цитруллинированным белкам, были обнаружены антитела к карбамилированным белкам (anti-CarP), которые также ассоциируются с более выраженным рентгенологическим прогрессированием и тяжёлым течением ревматоидного артрита. Карбамилированные белки содержат гомоцитруллин — аминокислотный остаток, отличающийся от цитруллина наличием дополнительной метиленовой группы. В норме такие белки присутствуют в организме в небольших количествах, однако при воспалении их образование значительно усиливается. Показано также, что белки, содержащие гомоцитруллин, обнаруживаются в суставных тканях пациентов с ревматоидным артритом и способны индуцировать продукцию соответствующих антител.

Британскими исследователями совместно с коллегами из Нидерландов был проведён анализ уровня антител к карбамилированным белкам (anti-CarP) в сыворотке крови 1995 пациентов с ранним артритом, включённых в регистр NOAR (Norfolk Arthritis Register) с 1990 года. Из них 1222 пациента соответствовали классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. Антитела anti-CarP были выявлены у 460 больных; при этом у серопозитивных пациентов отмечались более высокие показатели активности заболевания (DAS28 — 4,23 против 3,73), повышенные уровни острофазовых маркеров (С-реактивный белок — 14 против 7 мг/л), а также более выраженные функциональные нарушения (индекс HAQ — 1,125 против 0,875) по сравнению с пациентами, отрицательными по данным антителам.

Среди 460 anti-CarP-позитивных больных 158 одновременно имели положительные результаты по ревматоидному фактору и антителам к цитруллинированным белкам, 124 — только по ревматоидному фактору, 30 — только по антителам к цитруллинированным белкам и 124 — исключительно по anti-CarP. По результатам многофакторного анализа показано, что наличие anti-CarP, так же как и антител к цитруллинированным белкам, ассоциировано с сохранением более высокой активности заболевания и выраженными функциональными нарушениями при длительном наблюдении [4,28,30].

Таким образом, совместное определение anti-CarP, ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и обосновывать выбор терапевтической стратегии. Особенно значимым является исследование anti-CarP у пациентов, серонегативных по ревматоидному фактору и антителам к цитруллинированным белкам.

Список литературы:

1. Argul Issilbayeva, Kushugulova A., Meiramova A., Kozhakhmetov S., Akhmetova Zh., Nurgaziyev M., Chulenbayeva L., Babenko D., Kunz Je., Ainabekova B. Epidemiological Trends of Rheumatoid Arthritis and PADI4, PTPN22, and HLA-DRB9Genes Distribution in the Kazakhstan Population // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021 Aug 20;9(B):747-757

2. Audo, R., Sanchez, P., Riviere, B., Mielle, J., Tan, J., Lukas, C., et al. (2022). Rheumatoid arthritis is associated with increased gut permeability and bacterial translocation which are reversed by inflammation control. Rheumatol. (Oxford). doi:10.1093/rheumatology/keac454

3. Berthelot, J. M., Sellam, J., Maugars, Y., and Berenbaum, F. (2019). Cartilage-gutmicrobiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. RMD Open 5 (2), e001037. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001037;

4. Bielik V, Kolisek M. Bioaccessibility and bioavailability of minerals in relation to a healthy gut microbiome. Int J Mol Sci. 2021; 22:6803.

5. Buckley, C. D., and McGettrick, H. M. (2018). Leukocyte trafficking between stromal compartments: lessons from rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 14 (8), 476–487. doi: 10.1038/s41584-018-0042-4

6. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of theTreatment // Med Princ Pract. 2018;27(6):501-507. doi: 10.1159/000493390. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30173215; PMCID: PMC6422329.

7. Chen, Y., Ma, C., Liu, L., He, J., Zhu, C., Zheng,

F., et al. (2021). Analysis of gut microbiota and metabolites in patients with rheumatoid arthritis and identification of potential biomarkers. Aging (Albany NY) 13 (20), 23689–23701. doi: 10.18632/aging.203641

8. Cheng, M., Zhao, Y., Cui, Y., Zhong, C., Zha, Y., Li, S., et al. (2022). Stage-specific roles of microbial dysbiosis and metabolic disorders in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 81 (12), 1669–1677. doi: 10.1136/ard-2022-222871

9. Chiang, H. I., Li, J. R., Liu, C. C., Liu, P. Y., Chen, H. H., Chen, Y. M., et al. (2019). An association of gut microbiota with different phenotypes in Chinese patients with rheumatoid arthritis. J. Clin. Med. 8 (11), 1770. doi: 10.3390/jcm8111770; Opoku, Y. K., Asare, K. K., Ghartey-Quansah, G., Afrifa, J., Bentsi-Enchill, F., Ofori, E. G., et al. (2022). Intestinal microbiomerheumatoid arthritis crosstalk: The therapeutic role of probiotics. Front. Microbiol. 13. doi: 10.3389/fmicb.2022.996031

10. Chiang, H. I., Li, J. R., Liu, C. C., Liu, P. Y., Chen, H. H., Chen, Y. M., et al. (2019). An association of gut microbiota with different phenotypes in Chinese patients with rheumatoid arthritis. J. Clin. Med. 8 (11), 1770. doi: 10.3390/jcm8111770;

11. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2020;59(10):2661–707 Scherer HU, Haupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020; 110:102400

12. Di Gangi, A., Di Cicco, M. E., Comberiati, P., and Peroni, D. G. (2020). Go with your gut: The shaping of T-cell response by gut microbiota in allergic asthma. Front. Immunol. 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01485

13. Fan, Z., Yang, B., Ross, R. P., Stanton, C., Zhao, J., Zhang, H., et al. (2020b). The prophylactic effects of different lactobacilli on collagen-induced arthritis in rats. Food Funct. 11 (4), 3681–3694. doi: 10.1039/c9fo02556a

14. Garabatos, N., and Santamaria, P. (2022). Gut microbial antigenic mimicry in autoimmunity. Front. Immunol. 13. doi:10.3389/fimmu.2022.873607;

15. Garabatos, N., and Santamaria, P. (2022). Gut microbial antigenic mimicry in autoimmunity. Front. Immunol. 13. doi:10.3389/fimmu.2022.873607

16. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J (2018) Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res 6:15. https://doi.org/10.1038/s4141 3-018-0016-9

17. Haase, S., Haghikia, A., Wilck, N., Muller, D. N., and Linker, R. A. (2018). Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. Immunology 154 (2), 230–238. doi: 10.1111/imm.12933

18. Haase, S., Haghikia, A., Wilck, N., Muller, D. N., and Linker, R. A. (2018). Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. Immunology 154 (2), 230–238. doi: 10.1111/imm.12933

19. Hadadi N, Berweiler V, Wang H, Trajkovski M. Intestinal microbiota as a route for micronutrient bioavailability. Curr Opin Endocr Metab Res. 2021; 20:100285.

20. Iljazovic, A., Amend, L., Galvez, E. J. C., de Oliveira, R., and Strowig, T. (2021a). Modulation of inflammatory responses by gastrointestinal prevotella spp. - from associations to functional studies. Int. J. Med. Microbiol. 311 (2), 151472. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151472

21. Iljazovic, A., Roy, U., Galvez, E. J. C., Lesker, T. R., Zhao, B., Gronow, A., et al. (2021b). Perturbation of the gut microbiome by prevotella spp. enhances host susceptibility to mucosal inflammation. Mucosal Immunol. 14 (1), 113–124. doi: 10.1038/s41385-020-0296-4

22. Inda, M. E., Broset, E., Lu, T. K., and de la Fuente-Nunez, C. (2019). Emerging frontiers in microbiome engineering. Trends Immunol. 40 (10), 952–973. doi: 10.1016/ j.it.2019.08.007

23. Khalid Almutairi , Johannes Nossent, David Preen , Helen Keen , Charles Inderjeeth. Rheumatol Int 2021 May;41(5):863-877. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0. Epub 2020 Nov 11. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysisbased on a systematic review

24. Man, A. W. C., Zhou, Y., Xia, N., and Li, H. (2020). Involvement of gut microbiota, microbial metabolites and interaction with polyphenol in host immunometabolism. Nutrients 12 (10), 3054. doi: 10.3390/nu12103054;

25. Marazzato, M., Iannuccelli, C., Guzzo, M. P., Nencioni, L., Lucchino, B., Radocchia, G., et al. (2022). Gut microbiota structure and metabolites, before and after treatment in early rheumatoid arthritis patients: A pilot study. Front. Med. (Lausanne) 9. doi: 10.3389/ fmed.2022.921675

26. Parantainen, J., Barreto, G., Koivuniemi, R., Kautiainen, H., Nordstrom, D., Moilanen, E., et al. (2022). The biological activity of serum bacterial lipopolysaccharides associates with disease activity and likelihood of achieving remission in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther. 24 (1), 256. doi: 10.1186/s13075-022-02946-z

27. Petrelli, F., Mariani, F.M., Alunno, A., Puxeddu, I. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2022 Clinical and Experimental Rheumatology, 40 (3), pp. 475-482. doi: 10.55563/CLINEXPRHEUMATOL/L9LYEN

28. Picchianti-Diamanti, A., Panebianco, C., Salemi, S., Sorgi, M. L., Di Rosa, R., Tropea, A., et al. (2018). Analysis of gutmicrobiota in rheumatoid arthritis patients: Diseaserelated dysbiosis and modifications induced by etanercept. Int. J. Mol. Sci.19 (10), 2938. doi: 10.3390/ijms19102938

29. Qu, F., Guilak, F., and Mauck, R. L. (2019). Cell migration: implications for repair and regeneration in joint disease. Nat. Rev. Rheumatol. 15 (3), 167–179. doi: 10.1038/s41584- 018-0151-0

30. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1

31. Schinnerling, K., Rosas, C., Soto, L., Thomas, R., and Aguillon, J. C. (2019). Humanized mouse models of rheumatoid arthritis for studies on immunopathogenesis and preclinical testing of cell-based therapies. Front. Immunol. 10. doi:10.3389/fimmu.2019.00203

32. Sun, Y., Chen, Q., Lin, P., Xu, R., He, D., Ji, W., et al. (2019). Characteristics of gut microbiota in patients with rheumatoid arthritis in shanghai, China. Front. Cell Infect. Microbiol. 9. doi: 10.3389/fcimb.2019.00369

33. Tajik, N., Frech, M., Schulz, O., Schalter, F., Lucas, S., Azizov, V., et al. (2020). Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. Nat. Commun. 11 (1), 1995. doi: 10.1038/s41467-020-15831-7;

34. Turroni S, Brigidi P, Cavalli A, Candela M. Microbiota-host transgenomic metabolism, bioactive molecules from the inside. J Med Chem. 2018;61:47–61.

35. Wang, L., Zhu, L., and Qin, S. (2019b). Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity. J. Immunol. Res. 2019, 4735040. doi: 10.1155/2019/4735040

36. Wang, Q., Zhang, S. X., Chang, M. J., Qiao, J., Wang, C. H., Li, X. F., et al. (2022a). Characteristics of the gut microbiome and its relationship with peripheral CD4(+) T cell subpopulations and cytokines in rheumatoid arthritis. Front. Microbiol. 13. doi:10.3389/ fmicb.2022.799602

37. Wang, Y., Wei, J., Zhang, W., Doherty, M., Zhang, Y., Xie, H., et al. (2022b). Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92

observational studies. EBioMedicine 80, 104055. doi: 10.1016/j.ebiom.2022. 104055

38. Wu, X., Tian, J., and Wang, S. (2018). Insight into non-pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases. Front. Immunol. 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01112

39. Xu, X., Wang, M., Wang, Z., Chen, Q., Chen, X., Xu, Y., et al. 2022. the bridge of the gut-joint axis: Gut microbial metabolites in rheumatoid arthritis. Front. Immunol. 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007610

40. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gutmicrobiota: a narrative review. Nutrients. 2020; 12:381

41. Yang, W., Yu, T., and Cong, Y. (2022). CD4(+) T cell metabolism, gut microbiota, and autoimmune diseases: implication in precision medicine of autoimmune diseases. Precis Clin. Med. 5 (3), pbac018. doi: 10.1093/pcmedi/pbac018

42. Yao, Y., Cai, X., Zheng, Y., Zhang, M., Fei, W., Sun, D., et al. (2022). Short-chain fatty acids regulate b cells differentiation via the FFA2 receptor to alleviate rheumatoid arthritis. Br. J. Pharmacol. 179 (17), 4315–4329. doi: 10.1111/bph.15852

43. Yu, D., Du, J., Pu, X., Zheng, L., Chen, S., Wang, N., et al. (2021). The gut microbiome and metabolites are altered and interrelated in patients with rheumatoid arthritis. Front. Cell Infect. Microbiol. 11. doi: 10.3389/fcimb.2021.76350767

44. Zhang, X., Chen, B. D., Zhao, L. D., and Li, H. (2020). The gut microbiota: Emerging evidence in autoimmune diseases.Trends Mol. Med. 26 (9), 862–873. doi: 10.1016/ j.molmed.2020.04.001 .

45. Zhao, T., Wei, Y., Zhu, Y., Xie, Z., Hai, Q., Li, Z., et al. (2022). Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. Front. Immunol. 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007165).

46. Zhao, T., Wei, Y., Zhu, Y., Xie, Z., Hai, Q., Li, Z., et al. (2022). Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. Front. Immunol. 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007165

47. Zhao, Y., Chen, B., Li, S., Yang, L., Zhu, D., Wang, Y., et al. (2018). Detection and characterization of bacterial nucleic acids in culture-negative synovial tissue and fluid samples from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients. Sci. Rep. 8 (1), 14305.doi: 10.1038/s41598-018-32675-w;

48. Zheng, D., Liwinski, T., and Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. Cell Res. 30 (6), 492–506. doi: 10.1038/s41422-020- 0332-7

49. Zhou, C., Zhao, H., Xiao, X. Y., Chen, B. D., Guo, R. J., Wang, Q., et al. (2020). Metagenomic profiling of the pro-inflammatorygut microbiota in ankylosing spondylitis. J. Autoimmun. 107, 102360. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102360