

MICROBIAL ANTIGENS AND HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM, ACHIEVEMENTS AND UNRESOLVED ISSUES.

**Tashkent State Medical University Department of Internal Medicine, Nephrology, Hemodialysis, MD, Professor Dano Abdusamatovna Egamberdieva
Tashkent State Medical University, Department of Internal Medicine, Nephrology, Hemodialysis, Assistant Shahnoza Umedovna Akhmedova**

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is currently considered not only a chronic inflammatory joint disease but also a systemic autoimmune process, based on a complex interaction of genetic predisposition, immune dysregulation, and environmental triggers. Among the latter, microbial factors, primarily the mucosal microbiota and antigenic stimulation of bacterial and viral origin, are increasingly playing a significant role. This problem is particularly relevant given that, according to current understanding, autoimmune processes in RA often begin long before the clinical manifestation of arthritis. Autoantibodies, primarily ACPA, as well as signs of immune activation at the mucosal level, can be detected even at the preclinical stage. Therefore, research on microbial antigens and the humoral response to them goes far beyond the specific infectious hypothesis.

Key words: Rheumatoid arthritis, intestinal microbiome, intestinal function, autoimmune inflammation

МИКРОБНЫЕ АНТИГЕНЫ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ И НЕРЕШЁННЫЕ ВОПРОСЫ

Ахмедова Шахноза Умедовна

Эгамбердиева Доно Абдусаматовна

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Аннотация. Ревматоидный артрит (РА) в настоящее время рассматривается не только как хроническое воспалительное заболевание суставов, но и как системный аутоиммунный процесс, в основе которого лежит сложное взаимодействие наследственной предрасположенности, нарушений иммунной регуляции и внешнесредовых триггеров. Среди последних всё более важное место занимают микробные факторы, прежде всего микробиота слизистых оболочек и антигенная стимуляция бактериального и вирусного происхождения. Особую актуальность проблема приобретает в связи с тем, что аутоиммунные процессы при РА, по современным представлениям, нередко начинаются задолго до клинической манифестации артрита. Уже на доклиническом этапе могут определяться аутоантитела, прежде всего АСРА, а также признаки иммунной активации на уровне слизистых оболочек. Именно поэтому исследования, посвящённые микробным антигенам и гуморальному ответу на них, выходят далеко за рамки частной инфекционной гипотезы.

Ключевые слова: Ревматоид артрит, кишечная микробиома, функции кишечника, аутоиммунного воспаления

Современная смена парадигмы: от суставоцентрической модели к мукозальной

Одной из наиболее заметных тенденций последнего десятилетия является смещение фокуса исследований от изолированного анализа синовиального воспаления к мукозальной модели

происхождения РА[3]. В обзоре Ibrayeva и соавт. подчёркнуто, что слизистые поверхности — прежде всего периодонт, кишечник и лёгкие — сегодня рассматриваются как вероятные первичные зоны аутоиммунной инициации. При этом именно на этих поверхностях происходит постоянное взаимодействие иммунной системы с микробными антигенами, способными индуцировать цитруллинирование белков, активацию Th17-ответа и последующую продукцию аутоантител [8].

Эта концепция имеет важные следствия. Во-первых, она позволяет объяснить, почему у части больных иммунные отклонения формируются до появления типичной суставной симптоматики. Во-вторых, она объединяет, а не противопоставляет, инфекционные и аутоиммунные механизмы. В-третьих, она делает особенно ценными исследования не только микробного состава слизистых ниш, но и иммунного ответа хозяина на конкретные микробные антигены. Именно в этой точке пересечения находится проблема гуморального ответа при РА[5].

Какие задачи ставятся в этом направлении

Современные исследования микробных антигенов и гуморального ответа при РА, если свести их к общему знаменателю, решают несколько базовых задач.

Первая задача — установить, действительно ли пациенты с РА демонстрируют более высокую частоту и выраженность антительного ответа к определённым микробным антигенам по сравнению со здоровыми лицами. Эту задачу напрямую решали Jasemi и соавт., исследовав IgG-ответ к пептидам, происходящим от *P. gingivalis* (RgpA, Kpg), *A. actinomycetemcomitans* (LtxA1, LtxA2), *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP4027), вируса Эпштейна–Барр (EBNA1, BOLF) и HERV-W env-su [2,4].

Вторая задача — определить, какие именно микроорганизмы или микробные группы наиболее тесно связаны с РА и через какие механизмы они потенциально действуют. В обзоре Ibrayeva и соавт. этот вопрос рассматривается широко: авторы анализируют роль орального и кишечного микробиома, цитруллинирующих бактерий, Th17-механизмов, периодонтальной дисбиозной среды и кишечной проницаемости[2,4,6].

Третья задача — понять, как микробная антигенная стимуляция соотносится с классическими маркерами РА: ревматоидным фактором, АСРА, активностью заболевания, цитокиновым профилем, клиническим фенотипом. Именно здесь современные работы пока особенно неоднородны: какие-то исследования находят корреляции, какие-то — нет, а результаты часто зависят от выбранных маркеров и характеристик когорты. На это указывает и работа Jasemi и соавт., где не все изученные антитела коррелировали с клиническими параметрами, но при этом была выявлена связь между серопозитивностью по РФ и антителами к LtxA1/LtxA2[11,15].

Четвёртая задача — ответить на самый амбициозный вопрос: являются ли микробные антигены лишь спутником аутоиммунной активации или они действительно участвуют в причинной цепи развития РА. Пока эта задача остаётся не решённой окончательно, однако именно она определяет научную ценность дальнейших исследований[1,13,22].

Основные микробные кандидаты и их патогенетическая логика

Porphyromonas gingivalis

Среди микробных агентов, обсуждаемых в контексте РА, наиболее известен *Porphyromonas gingivalis*. По обзору Ibrayeva и соавт., этот микроорганизм занимает центральное место в

гипотезе о связи периодонтита и РА. Его патогенетическая уникальность связана с ферментом PPAД, способным участвовать в цитруллировании белков, а значит — в формировании неоэпитопов, распознаваемых иммунной системой. Авторы обзора подчёркивают, что именно PPAД рассматривается как важное звено между периодонтальной инфекцией и серопозитивным РА[6]. Кроме того, описана связь *P. gingivalis* с усилением Th17-ответа и повышением провоспалительных цитокинов[1,6].

Работа Jasemi и соавт. переводит эту гипотезу в плоскость серологии. Авторы показали, что антительный ответ к пептиду RgpA, происходящему от *P. gingivalis*, у больных РА был значительно выше, чем у здоровых лиц: серопозитивность составила 24,3% против 9,4%, а различия были статистически значимыми. Для второго пептида — Kpg — достоверных различий получено не было, что важно: не всякий микробный антиген одного и того же микроорганизма одинаково информативен. Это указывает на необходимость более точной антигенной картографии, а не общего утверждения о связи «РА и *P. gingivalis*»[13,14,16].

В обзоре Ibraeva и соавт. подчёркивается, что РА является актуальной проблемой современной медицины, а в последние годы именно влияние микробиома всё активнее изучается как один из эпигенетических факторов, способных участвовать в развитии заболевания. Авторы указывают, что при РА изменяется как оральный, так и кишечный микробиом, а среди наиболее обсуждаемых агентов фигурируют *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella copri*, *Collinsella aerofaciens*, представители. Они затрагивают фундаментальный вопрос: может ли хроническая антигенная стимуляция микробного происхождения участвовать в запуске серопозитивного РА, поддерживать его активность и определять его иммунологический фенотип[12,17,20]. Эта постановка вопроса особенно отчётливо прослеживается в работе Jasemi и соавт., где прямо указано, что хронический гуморальный иммунный ответ против нескольких микробных антигенов может играть важную роль в этиопатогенезе заболевания[4,7,18].

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Вторым важным кандидатом остаётся *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Его роль связывают прежде всего с leukotoxin A (LtxA), способным вызывать гиперцитруллирование белков через NETosis и повреждение нейтрофилов. В обзоре Ibraeva и соавт. подробно обсуждается именно этот механизм: через цитоллиз нейтрофилов, образование цитруллированных белков и последующую продукцию АСПА[11,14,20].

Однако именно вокруг *A. actinomycetemcomitans* хорошо видна одна из важнейших современных тенденций — нарастание противоречивости данных. В обзоре Ibraeva и соавт. приводятся работы, где anti-LtxA-антитела ассоциировались с РА, однако одновременно указывается, что подобные антитела могут выявляться и при других артритах. В исследовании Jasemi и соавт. различия между больными РА и здоровым контролем по антителам к LtxA1 и LtxA2 в целом не достигли значимости, но при этом внутри группы РА у серопозитивных по РФ пациентов титры и распространённость этих антител были выше, чем у серонегативных[1,6].

Это очень важный результат в методологическом смысле. Он означает, что отдельные микробные антигены могут не быть универсальными маркерами самого факта наличия РА, но оказываться связанными с определённым иммунологическим фенотипом заболевания — например, с РФ-позитивным вариантом. Именно такие различия, вероятно, и будут в

ближайшие годы формировать переход от общих гипотез к фенотип-ориентированным моделям [2,15].

Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, EBV и HERV

В отличие от периодонтальных патогенов, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP), вирус Эпштейна–Барр и HERV-W занимают в обсуждении несколько иную нишу. Они рассматриваются скорее как агенты хронической антигенной стимуляции, иммунной перекрёстной реактивности и возможного эпителиального распространения [21].

Работа Jasemi и соавт. показала, что именно MAP4027 продемонстрировал наиболее выраженную серореактивность у больных РА: 30,4% против 10,1% в группе контроля. Значимые различия были также получены для BOLF (25,7% против 8,1%), EBNA1 (18,9% против 9,4%) и HERV-W env-su (20,3% против 9,4%). Кроме того, 35,8% сывороток пациентов с РА были отрицательны по всем исследованным пептидам против 62,8% в контроле, что указывает на принципиально более широкую антигенную «нагрузку» или более высокую готовность к гуморальному ответу у больных РА [10,13].

Именно этот блок данных делает исследование особенно ценным: авторы отошли от узкой модели «один патоген — одно заболевание» и показали, что при РА может иметь место более общий феномен множественной гуморальной реактивности к нескольким микробным антигенам. Отсюда вытекает важная научная идея: речь может идти не только о специфическом этиологическом агенте, но и о нарушенной конфигурации иммунного ответа, при которой микробная стимуляция из разных источников поддерживает аутоиммунный процесс [2].

Что уже удалось установить

Если обобщить результаты представленных вами статей, можно выделить несколько положений, которые сегодня можно считать относительно устойчивыми [8,12].

Во-первых, при РА действительно меняется микробный контекст слизистых оболочек. Это касается и полости рта, и кишечника. В обзоре Ibrayeva и соавт. подчёркнуто, что при заболевании выявляются изменения состава обеих микробиотических ниш [13,19].

Во-вторых, у части пациентов с РА наблюдается усиленный гуморальный ответ против микробных антигенов бактериального и вирусного происхождения. Это убедительно показано в исследовании Jasemi и соавт. для MAP, EBV, HERV-W и отдельных антигенов *P. gingivalis* [15].

В третьих, кишечный микробиоценоз при РА характеризуется не просто общим понятием «дисбиоз», а вполне конкретными структурными сдвигами: снижением бифидобактерий, бактероидов, лактобактерий, ростом условно-патогенной флоры, клостридий, изменённых эшерихий и *Candida*. В работе Гульневой и соавт. эти изменения описаны как в качественном, так и в количественном аспекте, особенно у больных пожилого возраста [3,6].

В четвёртых, современные исследования всё больше поддерживают представление о РА как о заболевании, в котором микробные антигены вовлечены не на этапе осложнений, а уже в ранние или даже предклинические фазы аутоиммунного процесса. Об этом говорит и мукозальная гипотеза, и данные об обнаружении микробно-ассоциированных аутоантительных реакций до полной клинической картины РА [17,21].

Что остаётся противоречивым

Именно здесь начинается наиболее продуктивная для будущих исследований зона. Прежде всего, остаётся неясным, какова иерархия микробных триггеров. На сегодняшний день нельзя

уверенно утверждать, что какой-либо один микроорганизм является универсальным причинным фактором РА. Даже в работе Jasemi и соавт. видно, что для одних антигенов различия отчётливые, для других — отсутствуют, а часть ассоциаций проявляется только внутри определённых иммунологических подгрупп [14,18].

Второе нерешённое противоречие касается вопроса причинности. Усиленный гуморальный ответ к микробным антигенам может означать по меньшей мере три вещи: реальное участие микробов в запуске аутоиммунитета, вторичную реактивность уже изменённой иммунной системы или отражение общей барьерной дисфункции слизистых. Нынешние данные ещё не позволяют уверенно развести эти механизмы [6].

Третье противоречие связано с разрывом между микробиомными и иммунологическими исследованиями. Одни работы описывают состав микробиоты, другие — серологические реакции, третьи — клеточный иммунитет. Но интегральных исследований, в которых одновременно оценивались бы микробный профиль, гуморальный ответ, АСРА/РФ, цитокины, активность заболевания и, желательно, метаболомные параметры, пока явно недостаточно. Этот дефицит особенно заметен на фоне того, что именно комплексность могла бы дать более причинно-правдоподобную модель [20].

Четвёртая проблема — гетерогенность когорт. Возраст, длительность заболевания, серостатус, терапия DMARDs и биологическими препаратами, наличие пародонтита, состояние кишечного барьера — всё это способно существенно менять результаты, но далеко не всегда одинаково учитывается в исследованиях. Уже в исследовании Jasemi и соавт. видно, что часть клинических корреляций не подтвердилась, что может быть связано как с реальным отсутствием связи, так и с неоднородностью выборки [12].

Какие тенденции наметились в мировой и прикладной логике исследований

Даже на основании трёх присланных работ можно чётко увидеть несколько научных тенденций.

Первая — переход от описания «дисбиоза вообще» к поиску конкретных микробных паттернов и антигенных мишеней. Если ранние работы чаще ограничивались общими формулировками о нарушении микрофлоры, то более современные исследования, как у Jasemi и соавт., уже работают с конкретными антигенными пептидами [3].

Вторая — усиление интереса к функциональному, а не только таксономическому измерению микробиоты. То есть важен уже не только вопрос «какие бактерии есть», но и «что они делают»: индуцируют ли цитруллинирование, меняют ли барьерную функцию, стимулируют ли Th17-ответ, создают ли предпосылки для продукции АСРА [15].

Третья — сближение микробиомной и клинической ревматологии. Микробиота перестаёт быть абстрактной исследовательской темой и начинает рассматриваться как потенциальный источник биомаркеров, инструмент ранней стратификации риска и даже как мишень для модифицирующих вмешательств [19].

Четвёртая — движение в сторону фенотипирования. Уже недостаточно спрашивать, «связан ли микроб с РА». Гораздо важнее — «с каким вариантом РА он связан»: серопозитивным или серонегативным, ранним или длительным, высокоактивным или ремиссированным, с выраженным системным воспалением или без него. Намёки на такой подход уже содержатся в обнаруженной Jasemi и соавт. связи anti-LtxA с РФ-позитивностью [17].

Где остаётся пространство для наших дальнейших исследований

Именно здесь формируется научная почва для вашего будущего направления, и её нужно выпятить особенно ясно. Прежде всего, требуется **интегральная клинко-иммунологическая модель**, в которой микробные антигены не будут изучаться изолированно, а будут сопоставлены с АСРА, РФ, субпопуляциями Т- и В-клеток, уровнями IL-6, TNF- α , hsCRP и клинической активностью РА. Из трёх представленных статей ни одна в полном объёме такую модель не реализует. Одна даёт микробно-серологический профиль, другая — микробиоценоз кишечника, третья — обзор механизмов. Но именно их объединение и создаёт уникальную исследовательскую нишу [13].

Второе направление — **уточнение связи между кишечным и оральным компонентами**. Сегодня эти ниши чаще анализируются рядом, чем совместно. Между тем мукозальная гипотеза РА предполагает возможную последовательную или параллельную антигенную стимуляцию из разных слизистых компартментов. Следовательно, вопрос о том, формируют ли они единый микробно-иммунный континуум, остаётся открытым [19].

Третье направление — **исследование локальных популяционных особенностей**. Подавляющее большинство работ выполнено вне Центральной Азии. Между тем диета, антибактериальная экспозиция, экологические факторы, этнические особенности иммунного ответа и региональные микробиомные паттерны могут существенно влиять на результаты. Следовательно, получение собственных данных на местной клинической популяции не будет простым повторением мировых работ, а может дать качественно новую информацию [3].

Четвёртое направление — **переход от бактериологической к метаболомной и функциональной оценке**. Работа Гульневой и соавт. ценна как клиническое описание дисбиоза, однако она отражает этап классической бактериологической диагностики. Сегодня логично двигаться дальше — к исследованию метаболомных сигнатур микробиоты, которые могли бы быть связаны с гуморальным ответом и системным воспалением [17].

Пятое направление — **оценка прогностической, а не только ассоциативной значимости микробных антител**. Пока вопрос формулируется в основном так: «чаще ли эти антитела встречаются при РА?» Но следующий этап науки — выяснить, предсказывают ли они серопозитивность, высокую активность, внесуставные проявления, устойчивое воспаление или плохой ответ на терапию [18].

Обсуждение

Если сопоставить три представленные статьи, становится очевидно, что проблема микробных антигенов и гуморального ответа при РА уже вышла из стадии гипотетических рассуждений, но ещё не достигла стадии окончательной концептуальной завершённости. С одной стороны, уже накоплено достаточно данных, чтобы признать микробные факторы важными участниками аутоиммунного процесса. С другой — остаётся слишком много неопределённостей, чтобы свести патогенез РА к простой инфекционной модели [6].

В этой связи наиболее продуктивным представляется не поиск единственного «виновного» микроорганизма, а реконструкция **микробно-иммунного паттерна** заболевания. Речь идёт о комбинации: нарушение состава микробиоты, повышенная проницаемость слизистых, хроническая антигенная стимуляция, продукция антител к микробным антигенам, цитруллинирование, АСРА-позитивность, Th17- и цитокиновая активация, а затем — клиническое воспаление суставов. Именно такая многоэтапная модель сегодня лучше всего согласуется с данными присланных работ [19].

Для клинической ревматологии это означает переход от узкой диагностики к патогенетическому фенотипированию. Микробные антитела, микробиомные сигнатуры и связанные с ними иммунные параметры потенциально могут стать частью более глубокого стратификационного подхода — особенно у пациентов с ранним, серопозитивным или трудно контролируемым РА.

Заключение

Современные исследования убедительно показывают, что микробные антигены и гуморальный иммунный ответ к ним представляют собой одно из ключевых направлений изучения патогенеза ревматоидного артрита. Работы Jasemi и соавт., Гульневой и соавт., Ibrayeva и соавт. в совокупности демонстрируют, что при РА имеет место не только изменение состава микробиоты, но и усиление гуморальной реактивности к ряду бактериальных и вирусных антигенов, а также структурная перестройка кишечного микробиоценоза [1,6,18].

Однако ключевой научный вопрос остаётся открытым: являются ли эти феномены только маркерами уже развившегося аутоиммунного процесса или они участвуют в его запуске и поддержании. Именно поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на комплексное сопоставление микробных антигенов, гуморального ответа, клеточного иммунитета, цитокинового профиля и клинической активности заболевания. Такая постановка вопроса создаёт прочную и современную основу для последующих собственных работ, в том числе клинко-иммунологических исследований с включением микробиомного и метаболомного анализа.

Литературы

1. AIHW; Australian Institute of Health Welfare. Rheumatoid Arthritis. Available online: [https://www.aihw.gov.au/reports/chronic musculoskeletalconditions/rheumatoid-arthritis](https://www.aihw.gov.au/reports/chronic-musculoskeletalconditions/rheumatoid-arthritis) (accessed on 10 April 2021).
2. Ajeganova S., Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations // *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017. 9(10):249-262.
3. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity // *J Clin Microbiol*. 2005. 43(11):5721-5732.
4. Alghamdi M.A., Redwan E.M. Interplay of Microbiota and Citrullination in the Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis // *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2022. 14(1):99-113.
5. Araújo V.M.A., Melo I.M., Lima V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature // *Mediators Inflamm*. 2015. 2015:1-15.
6. Aigerim K. Ibrayeva¹, Natalya A. Latypova¹, Almagul R. Kushugulova, Assel M. Meiramova¹, Argul A. Isilbayeva², Samat S. Kozhahmetov, The role of microbiome in rheumatoid arthritis development // *Science and medicine*. 2023. 5 : 191-201.
7. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota // *Nutrients*. 2021. 13(8):2795.
8. Bello-Gualtero J.M., Lafaurie G.I., Hoyos L.X. et al. Periodontal Disease in Individuals With a Genetic Risk of Developing Arthritis and Early Rheumatoid Arthritis: A CrossSectional Study // *J Periodontol*. 2016. 87(4):346-356.
9. Cai Y., Zhang J., Liang J. et al. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian AgePeriod-Cohort Analysis // *J Clin Med*. 2023. 12(4):1291.

10. Campbell C., Kandalgaonkar M.R., Golonka R.M., Yeoh B.S., Vijay-Kumar M., Saha P. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy // *Biomedicines*. 2023. 11(2):294.
11. Catrina A.I., Joshua V., Klareskog L., Malmström V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis // *Immunol Rev*. 2016. 269(1):162-174.
12. Olivieri I., Pipitone N.D., Angelo S. et al. Late-onset rheumatoid arthritis and late-onset spondyloarthritis // *Clin.Exp. Rheumatol*. 2009. № 27 (4 Suppl 55). P. 139-145.
13. Tlaskalová-Hogenová H., Stepánková R., Hudcovic T. et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases // *Immunol. Lett*. 2004. № 93 (2-3). P. 97-108.
14. Vaahhtovuori J., Munnukka E., Korkeamäki M. et al. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol*. 2008. № 35 (8). P.1477-1497.
15. Rosser E.C., Mauri C. A clinical update on the significance of the gut microbiota in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(2):12. doi:10.1007/s11926-021-00984-3.
16. Ruff W.E., Greiling T.M., Kriegel M.A. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(9):521-538. doi:10.1038/s41579-020-0367-2.
17. Scher J.U., Abramson S.B. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(8):481-494. doi:10.1038/s41584-021-00631-4.
18. Teng F., Klinger C.N., Felix K.M., et al. Gut microbiota drive autoimmune arthritis by promoting differentiation and migration of Peyer's patch T follicular helper cells. *Immunity*. 2016;44(4):875-888. doi:10.1016/j.immuni.2016.03.013.
19. Wells P.M., Adebayo A.S., Bowyer R.C.E., et al. Associations between gut microbiota and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34(3):219-226. doi:10.1097/BOR.0000000000000877.
20. Wu H.J., Ivanov I.I., Darce J., et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32(6):815-827. doi:10.1016/j.immuni.2010.06.001.
21. Xu X., Zhang L., Yuan S., et al. Gut microbiome and rheumatoid arthritis: from pathogenesis to therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1182437. doi:10.3389/fimmu.2023.1182437.
22. Zhang X., Zhang D., Jia H., et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895-905. doi:10.1038/nm.3914.