

## ДИСБАЛАНС ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Бублей К.В.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

**Резюме.** Липополисахарид (LPS, эндотоксин) грамнегативной флоры является одним из сильнейших активаторов нативной иммунной системы и индуктором системного и локального воспаления. В связи с увеличением количества факторов, способствующих транслокации LPS в системный кровоток, будь то неадекватная антибиотикотерапия, применение энтеро- и гепатотоксичных лекарственных препаратов, а также повышение доли углеводной и жирной пищи в рационе современного человека, роль LPS в поддержании воспалительного фона, в том числе низкоинтенсивного растет. Взаимодействия эндотоксина с организмом человека опосредованы целым рядом рецепторов и молекул переносчиков, многие из которых можно выделить в группу так называемых «липополисахарид-связывающих систем», а именно липополисахарид-связывающий белок (LBP) и бактерицидный белок повышенной проницаемости бактерий (BPI). Характер ответа на повышение циркулирующего в крови пула LPS во многом зависит от данных молекул, а также дополнительных молекул, взаимодействующих с LPS и LPS-связывающими системами, в частности – липопротеинов низкой (LDL) и высокой плотности (HDL). Учитывая имеющиеся в литературе данные о регистрации повышенных уровней LPS у пациентов с ревматоидным артритом (РА), а также наличия у данных пациентов в подавляющем большинстве дислипидемических состояний, LPS потенциально является патогенетически важным фактором при РА. В данном обзоре представлены основные данные о биологии и роли LPS и «липополисахарид-связывающих систем» в развитии и поддержании воспаления при РА. Поиск информации проводился по ключевым словам «ревматоидный артрит и липополисахарид», «ревматоидный артрит и липополисахарид-связывающий белок», «ревматоидный артрит и BPI» в зарубежных и отечественных наукометрических базах, в том числе e-Library и PubMed. Представленные данные дают право считать сочетание дисбаланса «липополисахарид-связывающих систем» и дислипидемии важным отягощающим провоспалительным фактором при РА, а поиск механизмов влияния на эти состояния по отдельности и в комбинации перспективным научным и клиническим направлением.

**Ключевые слова:** LPS, ревматоидный артрит, BPI, LBP, эндотоксин

### Адрес для переписки:

Бублей Константин Викторович  
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского  
295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7.  
Тел.: 8 (978) 611-59-2  
E-mail: bubley.99@mail.ru

### Address for correspondence:

Konstantin V. Bubley  
S. Georgievsky Medical Institute  
5/7 Lenin Blvd  
Simferopol, Republic of Crimea  
295051 Russian Federation  
Phone: +7 (978) 611-59-2  
E-mail: bubley.99@mail.ru

### Образец цитирования:

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, К.В. Бублей «Дисбаланс липополисахарид-связывающих систем как потенциальное звено патогенеза ревматоидного артрита» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2. С. 265–274.  
doi: 10.15789/1563-0625-IOL-3019

© Яцков И.А. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, K.V. Bubley “Imbalance of lipopolysaccharide-binding systems as a potential link in pathogenesis of rheumatoid arthritis”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 265–274.  
doi: 10.15789/1563-0625-IOL-3019

© Yatskov I.A. et al., 2025

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-IOL-3019

# IMBALANCE OF LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING SYSTEMS AS A POTENTIAL LINK IN PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Bubley K.V.

*S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation*

**Abstract.** Lipopolysaccharide (LPS, endotoxin) of Gram-negative bacteria is a strong activator of innate immune system and inducer of systemic and local inflammation. Due to increasing number of factors contributing to the translocation of LPS into the systemic bloodstream, e.g., non-adequate antibiotic therapy, usage of entero- and hepatotoxic drugs, as well as increased proportion of carbohydrate and fatty foods in the diet of modern people, the role of LPS is growing, in view of maintaining low-grade inflammatory background. Interactions of endotoxin within human body are mediated by a number of receptors and carrier molecules, many of which can be distinguished into a group of so-called “LPS-binding systems”, i.e., lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and bactericidal/permeability-increasing protein (BPI). The character of response to increased LPS pool in blood circulation depends largely on these molecules, as well as additional substances that interact with LPS and LPS-binding systems, in particular, low-density lipoproteins (LDL) and high-density lipoproteins (HDL). Given current publications reporting elevated LPS levels in patients with rheumatoid arthritis (RA), and persistence of dyslipidemias in the vast majority of these patients, LPS is potentially a pathogenetically important factor in RA. This review presents basic data on the biology and role of LPS and “lipopolysaccharide-binding systems” in development and maintenance of inflammation state in RA. Information was searched using the keywords “rheumatoid arthritis and lipopolysaccharide”, “rheumatoid arthritis and lipopolysaccharide-binding protein”, “rheumatoid arthritis and BPI” in foreign and Russian scientific databases, including e-Library and PubMed. The presented data allow us to consider the combination of “lipopolysaccharide-binding systems” imbalance and dyslipidemia a sufficient aggravating pro-inflammatory factor in RA, and the search for potential mechanisms influencing these conditions, either separately, or in combined manner, as a promising field for clinical research.

**Keywords:** LPS, rheumatoid arthritis, BPI, LBP, endotoxin

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое системное воспалительное заболевание, поражающее синовиальную оболочку суставов, а также опосредованно через реакции системного хронического воспаления негативно влияет на органы и системы органов. Согласно Всемирной организации здравоохранения, РА болеет около 1% населения мира [1]. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, в 2018 году было зарегистрировано 312631 больных РА в России (212,8 на 100 тыс. чел.) [1]. РА характеризуется лейко-/лимфоцитарной инфильтрацией синовиальной оболочки и суставной полости, вследствие чего происходит гиперплазия синовиальной ткани за счет лимфоидной

ткани с образованием пануса и формированием в последующем эрозий сустава и костей, участвующих в формировании суставов. При РА формируется хроническое аутоиммунное воспаление, которое проявляется такими симптомами, как утомляемость, анемия, остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [1, 10]. Патогенез РА не до конца изучен, но считается, что в нем участвуют генетические, иммунные, воспалительные и факторы окружающей среды [1, 8, 10]. Генетические факторы включают наличие аллелей генов комплекса гистосовместимости (КГС), таких как HLA-DRB1\*04, а также индивидуальный полиморфизм генов, кодирующих цитокины, рецепторы и сигнальные молекулы, связанные с иммунным ответом [8, 45]. Иммунные факторы

включают аномальную активацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, продукцию антител против собственных антигенов, таких как циклический цитруллинированный пептид (CC-P), а также высвобождение противовоспалительных и пролиферативных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-17 (IL-17) [8, 45]. К факторам риска также относят курение, инфекции, стресс и диету [1, 10, 45].

В данном обзоре литературы представлены имеющиеся на сегодняшний день сведения о влиянии липополисахарида (LPS) грамотрицательной флоры на развитие РА и роли липополисахарид-связывающего белка (LBP) и бактерицидного/повышающего проницаемость белка (BPI) в патогенезе РА. В статье рассматриваются ключевые аспекты биологии LBP/BPI и их роль в регуляции воспаления и гомеостаза, а также их потенциальная связь с РА и его осложнениями.

Липополисахарид-связывающие системы могут участвовать в патогенезе РА, индуцируя или поддерживая воспаление в суставах через рецептор CD14 и провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и IL-17 [8, 45]. Так, LPS, поступающий из кишечника или других источников, активирует иммунные клетки и стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов и хемокинов, которые могут привести к хроническому воспалению в суставах [40].

#### **Связь LPS с РА и его осложнениями**

Ряд исследований показывают, что LPS прямо или косвенно участвует в формировании и поддержании воспаления при РА [40, 53]. LPS стимулирует продукцию большого количества провоспалительных медиаторов, таких как TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 и IL-18, а также хемокинов, таких как C-C motif ligand (CCL2, CCL3, CCL4 и CCL5) [9, 22, 29, 31, 44, 51]. Эти медиаторы воспаления способствуют рекрутированию и активации нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, а также стимулируют синтез простагландинов, лейкотриенов, реактивных форм кислорода и азота, которые повреждают суставную ткань [18, 27, 69].

У пациентов с РА наблюдается повышение уровня LPS в крови и синовиальной жидкости, что свидетельствует о наличии бактериальной транслокации из кишечника или других источников [3, 61]. Повышение уровня LPS может стимулировать хроническое воспаление при РА, активируя TLR4 и CD14 на иммунных и эндо-

телиальных клетках. LPS также может индуцировать продукцию антител к собственным антигенам, таким как цитруллинированные белки, которые являются маркерами и патогенными факторами РА [3, 13, 23, 30, 61].

У пациентов с РА также наблюдается изменение уровня и функции LPS-связывающих систем (LBP и BPI), которые могут влиять на течение и исход заболевания. Повышенный уровень LBP в крови и синовиальной жидкости также коррелировал с активностью заболевания, уровнем СРБ, СОЭ и IL-6 [3, 23, 30, 61]. В другом исследовании сообщалось, что BPI имеет более сильное сродство к LPS, чем LBP. Прямая конкуренция между BPI и LBP за LPS может объяснить ингибирование BPI провоспалительных эффектов LBP в присутствии LPS [13]. Уровень и функция BPI при РА менее изучены, чем LBP. Есть противоречивые данные о функции BPI, например, зависимости от его уровня в крови и его дальнейшем эффекте на воспаление и иммунную систему при системной красной волчанке [17]. Примечательно, что адаптивный перенос BPI-содержащих экзосом повышал уровень IL-1 $\beta$  и аутоантител в сыворотке крови у мышей-реципиентов. Перенесенные экзосомы проникли во многие ткани мышей-реципиентов, что привело к гепатиту, нефриту и артриту [17]. Эти противоречивые данные могут объясняться различиями в методах измерения, типах лечения, стадиях заболевания и генетических факторах.

#### **Возможные места транслокации LPS**

Пародонтит, при котором *Porphyromonas gingivalis* является основной патогенной бактерией, был связан с РА в эпидемиологических исследованиях, а также имеет сходные ассоциации генов и окружающей среды. Это также единственная идентифицированная бактерия, которая экспрессирует эндогенные цитруллинированные белки и свой собственный бактериальный фермент PAD, хотя точные молекулярные механизмы бактериального цитруллинирования еще предстоит изучить [19, 42, 48, 63].

Еще один источник эндотоксина в организме человека — это тонкий кишечник. В нормальных условиях кишечник непроницаем для эндотоксина благодаря многокомпонентному барьеру [3, 6, 18]. Барьер состоит из механического (перистальтическое движение кишечника, слизистый барьер (в который входит муцины, IgA, антимикробные вещества)), клеточного (энтероциты, плотные клеточные контакты и т.д.), ло-

кального иммунного (лимфоидная ткань в толще слизистой, Пейеровы бляшки) и системного компонента (сосудистая стенка, кровь, системный иммунный ответ, БАВ крови). При нарушении одного из компонентов барьера кишечника возможна повышенная транслокация эндотоксина в толщу стенок слизистой (нарушение слизистого барьера, нарушение клеточных контактов), либо поступление LPS в лимфу и кровоток. При этом, поскольку LPS является иммуноактивной молекулой, развивается иммунный ответ с вовлечением лимфоидной ткани кишечника и активной секрецией LBP и BPI с возможным формированием системного иммунного ответа [3, 6, 18]. Повышение кишечной проницаемости способствует транслокации LPS из просвета кишечника в кровоток, вызывая «метаболическую эндотоксинемию» (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки) [3, 6, 18].

LBP и BPI играют важную роль в регуляции воспаления и гомеостаза, так как они участвуют в распознавании и клиренсе LPS, а также в модуляции секреции воспалительных медиаторов [20, 21, 60]. LBP и BPI могут влиять на выработку цитокинов, таких как TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12, которые определяют характер и продолжительность воспалительного ответа [20, 21, 56, 60]. LBP и BPI также модулируют активацию и дифференцировку иммунных клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, которые участвуют в адаптивном иммунитете [26, 56, 60]. LBP и BPI играют роль в процессах коагуляции и фибринолиза в данном контексте LBP и BPI могут влиять на эти процессы косвенно через их взаимодействие с компонентами иммунной системы. Например, активация иммунной системы может привести к изменениям в системе гемостаза, которая включает в себя коагуляцию и фибринолиз. Однако прямая роль LBP и BPI в этих процессах не является хорошо изученной и может потребовать дополнительных исследований для полного понимания [28, 38, 46, 68].

BPI — это белок, синтезируемый нейтрофилами и моноцитами и хранится в их гранулах, откуда он высвобождается при активации клеток, BPI обладает антибактериальной и противовоспалительной активностью [20, 21, 38, 56, 60]. BPI способен связываться с липидом А LPS и нейтрализовать его биологические эффекты, а также блокировать его взаимодействие с основным паттерн-распознающим рецептором для эндотоксина — толл-подобным рецептором 4-го типа (TLR4) [20, 21, 43]. Кроме того, в контексте

воспаления, BPI может участвовать в модуляции иммунного ответа, но его точное воздействие на противовоспалительные цитокины и хемокины может зависеть от конкретных условий и контекста воспалительного процесса [17, 20, 60]. BPI может снижать экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, уменьшая тем самым проницаемость сосудов и миграцию лейкоцитов. BPI, вырабатываемый нейтрофилами и моноцитами, может контролировать воспаление, связываясь с LPS и блокируя его действие [12]. Однако BPI также может стимулировать дифференцировку Th17 и продукцию IL-17, который усиливает воспалительный ответ и тканевое разрушение [17]. Таким образом, воздействие BPI на организм пациента с РА может быть как провоспалительным, так и протективным, а условия данного взаимодействия не до конца изучены. LBP и BPI объединяет общность химического строения, обе молекулы являются гликопротеинами, состоящими из двух доменов: N-терминального и C-терминального [20, 21, 64]. N-терминальный домен LBP и BPI имеет высокую структурную гомологию и способен связывать LPS, тогда как C-терминальный домен имеет низкую гомологию и различные функции [50, 64].

LBP синтезируется в печени и секретируется в кровь, где он связывается с липопротеидами, особенно с липопротеидами высокой плотности (HDL) [2, 36].

LBP и BPI участвуют в переносе LPS к рецепторам TLR4 и CD14, которые расположены на поверхности макрофагов, дендритных клеток, эндотелиальных клеток и других типов клеток [2, 36, 50, 64]. Авторами сделано предположение, что *in vivo* синовиальные фибробласты у больных артритом могут быть чувствительны к ЭТ в присутствии растворимого sCD14 и ЭТ-связывающего протеина [49, 70]. TLR4 является трансмембранным белком, который активирует внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к экспрессии генов, кодирующих воспалительные медиаторы [7, 59]. CD14 является гликозилфосфатидилинозитол-связанным белком, который усиливает связывание LPS с TLR4 и участвует в эндоцитозе LPS [35, 67]. LBP и BPI могут модулировать воспалительный ответ на LPS по-разному, в зависимости от их концентрации, соотношения и типа липопротеидов, с которыми они ассоциированы. Обе молекулы могут усиливать воспаление, а также индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток, когда они связаны с LPS и липопротеидами низкой плотности (LDL), которые обеспе-

чивают перенос LPS к TLR4 и CD14 [2, 36, 50, 64, 67]. Однако, напротив, при связывании LBP или BPI с HDL может наблюдаться противоположный эффект — подавление воспаления путем элиминации LPS из циркуляции и блокирования его взаимодействия с TLR4 и CD14 [36, 62].

Интересным является факт блокирования BPI LPS-индуцированной резорбции костной ткани через подавление экспрессии RANKL, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 и других факторов, а также стимулирование формирования костной ткани через активацию Wnt/ $\beta$ -катенин, BMP (костный морфогенетический белок), OPG (остеопротегерин) и других факторов [5, 14, 55, 66]. В животных моделях РА, таких как коллаген-индуцированный артрит и адьювант-индуцированный артрит, монотерапия BPI или в комбинации с моноклональными антителами к TNF $\alpha$  приводила к уменьшению воспаления и замедлению деструкции суставов [15, 55, 66]. Кроме того, BPI 25 кД N-концевым фрагментом способен ингибировать выработку TNF в цельной крови человека [37, 39]. Эти данные свидетельствуют о том, что BPI является фактором защиты от эффектов LPS при РА и что BPI может быть потенциальным препаратом для терапии РА. Однако есть противоречивые данные, которые показывают отрицательное влияние секретирующих BPI нейтрофилов при системной красной волчанке на течение артритов [17, 39].

IL-17 — это цитокин, который производится преимущественно Т-хелперами-17 (Th17), но также может быть секретирован другими клетками, такими как  $\gamma\delta$ -Т-клетки, врожденные лимфоидные клетки (ILCs), тучные клетки и нейтрофилы [32, 41, 47]. IL-17 взаимодействует с рецепторами IL-17RA и IL-17RC, которые экспрессируются на многих типах клеток, включая фибробласты, хондроциты, остеокласты, эндотелиальные клетки, макрофаги и дендритные клетки [32, 41, 47]. IL-17 усиливает воспалительный ответ, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезионных молекул, металлопротеиназ и RANKL, которые способствуют рекрутированию и активации лейкоцитов, деструкции хряща и костной резорбции [32, 41, 47].

IL-17 может совместно с LPS участвовать в активации NF- $\kappa$ B и экспрессии генов, кодирующих цитокины, хемокины, адгезионные молекулы и другие медиаторы воспаления [16]. IL-17 также стимулирует пролиферацию и активацию

синовиоцитов, способствует инфильтрации и активации иммунных клеток [16, 32, 41, 47]. Кроме того, IL-17 может усиливать резорбцию костной ткани через активацию RANKL, TNF $\alpha$ , IL-6 и других факторов, а также подавлять формирование кости через ингибирование Wnt/ $\beta$ -катенин, BMP, OPG и других факторов [15, 41, 47]. В животных моделях РА, таких как коллаген-индуцированный артрит (КИА) и адьювантный артрит (АИА), проведение анти-IL-17 генной терапии приводит к ослаблению воспаления и замедлению деструкции суставов [7, 33]. В клинических исследованиях у пациентов с РА обнаружено повышение уровня IL-17 в сыворотке и синовиальной жидкости, что свидетельствует о том, что IL-17 может быть активирован при РА [57, 58]. Кроме того, блокировка IL-17 у пациентов с РА приводит к улучшению клинических и лабораторных показателей активности заболевания [4, 34, 54]. Эти данные свидетельствуют о том, что IL-17 является цитокином, потенцирующим эффекты LPS при РА, и что IL-17 может быть потенциальной мишенью для терапии РА. Однако необходимо проведение дальнейших углубленных исследований в связи с наличием противоречивых данных о двойственном влиянии IL-17 на LPS-индуцированное воспаление, что обуславливает потребность в поиске молекул-«переключателей» данного эффекта.

Экспериментальные данные подтверждают влияние LPS на развитие и прогрессирование РА. На животных моделях РА, КИА и АИА введение LPS вызывает или усиливает воспаление и деструкцию суставов [52, 61]. LPS также может индуцировать артрит у мышей, что указывает на то, что LPS может инициировать артрит [7, 11, 24, 25]. Кроме того, LPS может усиливать артрит, индуцированный другими агентами, такими как кристаллы мочевой кислоты, адьювант Фрейнда или стафилококковый энтеротоксин В [7, 11, 24, 25]. В этих моделях LPS увеличивает экспрессию цитокинов, хемокинов, адгезионных молекул, РФ и других медиаторов воспаления в синовиальной ткани и суставной жидкости [7, 11, 24, 25]. LPS также стимулирует пролиферацию и активацию синовиоцитов, а также инфильтрацию и активацию иммунных клеток, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы [7, 11, 24, 25]. LPS также влияет на дифференцировку и функцию остеокластов, клеток, ответственных за резорбцию кости, и остеобластов, клеток, от-

ветственных за формирование кости [7, 11, 24, 25]. LPS может усиливать резорбцию кости через активацию NF-κB, RANKL, TNFα, IL-1, IL-6 и других факторов, а также подавлять формирование кости через ингибирование Wnt/β-катенин, BMP, OPG и других факторов [7, 11, 24, 25]. Эти данные свидетельствуют о том, что LPS является важным фактором, способствующим воспалению и деструкции суставов при РА и что TLR4 является потенциальной мишенью для терапии РА.

## Заключение

Влияние LPS, BPI и IL-17 на РА — это интересная и актуальная тема для исследований, которая может раскрыть новые механизмы патогенеза и потенциальные мишени для терапии этого заболевания. Однако необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу и уточнить роль LPS, BPI и IL-17 в развитии и прогрессировании РА.

## Список литературы / References

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины, 2018. Т. 46, № 1. С. 32-39. [Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, 2018, Vol. 46, no. 1, pp. 32-39. (In Russ.)]
2. Епифанцева Н.В., Емельянова А.Н., Калинина Э.Н., Караваева Т.М. Уровень липополисахарид-связывающего белка при острых кишечных инфекциях и влияние интерлейкинов-1β и -10 на его синтез // Казанский медицинский журнал, 2020. № 4. С. 590-594. [Epifantseva N.V., Emelyanova A.N., Kalinina E.N., Karavaeva T.M. Level of lipopolysaccharide-binding protein in acute intestinal infections and the effect of interleukins-1β and -10 on its synthesis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2020. no. 4, pp. 590-594. (In Russ.)]
3. Кунст М.А., Якупова С.П., Зинкевич О.Д., Абдракипов Р.З., Афанасьева М.А., Сухорукова Е.В. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита // Практическая медицина, 2014. № 4. С. 54-58. [Kunst M.A., Yakupovha S.P., Zinkevich O.D., Abdrakipov R.Z., Afanasyeva M.A., Sukhorukova E.V. Role of microbial infection and intestinal permeability in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2014, no. 4, pp. 54-58. (In Russ.)]
4. Матвейчев А.В., Талаев В.Ю., Евплова И.А. Физиология и функционирование Т-хелперов 17-го типа // Успехи современной биологии, 2016. Т. 136, № 3. С. 285-300. [Matveichev A.V., Talaev V.Y., Evplova I.A. Physiology and functioning of T-helper type 17. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*, 2016, Vol. 136, no. 3, pp. 285-300. (In Russ.)]
5. Саидов М.З. Аутофагия, апоптоз, некроптоз, пироптоз и нетоз в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 659-704. [Saidov M.Z. Autophagy, apoptosis, necroptosis, pyroptosis and netosis in the pathogenesis of immune-inflammatory rheumatic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 659-704. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-AAN-2482.
6. Яковлев М.Ю. “Эндотоксиновая агрессия” как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи современной биологии, 2003. Т. 123, № 1. С. 31-40. [Yakovlev M.Yu. “Endotoxin aggression” as a pre-disease or a universal factor in the pathogenesis of human and animal diseases. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*, 2003, Vol. 123, no. 1, pp. 31-40. (In Russ.)].
7. Abdollahi-Roodsaz S., Joosten L.A., Koenders M.I., Devesa I., Roelofs M.F., Radstake T.R., Heuvelmans-Jacobs M., Akira S., Nicklin M.J., Ribeiro-Dias F., van den Berg W.B. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, no. 1, pp. 205-216.
8. Alam J., Jantan I., Bukhari S.N.A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, Vol. 92, pp. 615-633.
9. Alexander C., Rietschel E.T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J. Endotoxin Res.*, 2001, Vol. 7, no. 3, pp. 167-202.
10. Alivernini S., Firestein G.S., McInnes I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*, 2022, Vol. 55, no. 12, pp. 2255-2270.

11. Ancochea J., Girón R.M., López-Botet M. Production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis and interstitial pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.*, 1997, Vol. 33, no. 7-8, pp. 335-340. (In Spanish)
12. Arditi M., Zhou J., Huang S.H., Luckett P.M., Marra M.N., Kim K.S. Bactericidal/permeability-increasing protein protects vascular endothelial cells from lipopolysaccharide-induced activation and injury. *Infect. Immun.*, 1994, Vol. 62, no. 9, pp. 3930-3936.
13. Arvikar S.L., Collier D.S., Fisher M.C., Unizony S., Cohen G.L., McHugh G., Kawai T., Strle K., Steere A.C. Clinical correlations with *Porphyromonas gingivalis* antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2013, Vol. 15, R109. doi: 10.1186/ar4289.
14. Bjorstad A., Brown K., Forsman H., Dahlgren C., Karlsson-Bengtsson A., Bylund J. Antimicrobial host defence peptides of human neutrophils – roles in innate immunity. *Antiinfect Agents Med Chem*, 2008, Vol. 7, pp. 155-168.
15. Cho M.L., Jung Y.O., Kim K.W., Park M.K., Oh H.J., Ju J.H., Cho Y.G., Min J.K., Kim S.I., Park S.H., Kim H.Y. IL-17 induces the production of IL-16 in rheumatoid arthritis. *Exp. Mol. Med.*, 2008, Vol. 40, pp. 237-245.
16. Chovanova L., Vlcek M., Krskova K., Penesova A., Radikova Z., Rovensky J., Cholujova D., Sedláč J., Imrich R. Increased production of IL-6 and IL-17 in lipopolysaccharide-stimulated peripheral mononuclears from patients with rheumatoid arthritis. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2013, Vol. 32, pp. 395-404.
17. Chuang H.C., Chen M.H., Chen Y.M., Yang H.Y., Ciou Y.R., Hsueh C.H., Tsai C.Y., Tan T.H. BPI overexpression suppresses Treg differentiation and induces exosome-mediated inflammation in systemic lupus erythematosus. *Theranostics*, 2021, Vol. 11, no. 20, pp. 9953-9966.
18. Currie C.G., McCallum K., Poxton I.R. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of *Escherichia coli* 0157 in health and disease. *J. Med. Microbiol.*, 2001, Vol. 50, no. 4, pp. 345-354.
19. Detert J., Pischon N., Burmester G.R., Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res. Ther.*, 2010, Vol. 12, no. 5, 218. doi: 10.1186/ar3106.
20. Ederer K.U., Holzinger J.M., Maier K.T., Zeller L., Werner M., Toelge M., Gessner A., Bülow S. A polymorphism of bactericidal/permeability-increasing protein affects its neutralization efficiency towards lipopolysaccharide. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 3, 1324. doi: 10.3390/ijms23031324.
21. Elsbach P., Weiss J. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), a potent element in host-defense against gram-negative bacteria and lipopolysaccharide. *Immunobiology*, 1993, Vol. 187, no. 3-5, pp. 417-429.
22. Erridge C., Bennett-Guerrero E., Poxton I.R. Structure and function of lipopolysaccharides. *Microbes Infect.*, 2002, Vol. 4, no. 8, pp. 837-851.
23. Fabris M., Toluoso B., Di Poi E., Tomietto P., Sacco S., Gremese E., Ferraccioli G. Mononuclear cell response to lipopolysaccharide in patients with rheumatoid arthritis: relationship with tristetraprolin expression. *J. Rheumatol.*, 2005, Vol. 32, no. 6, pp. 998-1005.
24. Fabris M., Toluoso B., Gremese E., Tomietto P., Ferraccioli G. Analysis of the kinetic of expression of tristetraprolin and HuR by rheumatoid arthritis patients peripheral blood mononuclear cells stimulated with lipopolysaccharide. *Reumatismo*, 2004, Vol. 56, no. 2, pp. 94-103.
25. Gomes R.P., Bressan E., da Silva T.M., Gevaerd M. da S., Tonussi C.R., Domenech S.C. Effects of one minute and ten minutes of walking activity in rats with arthritis induced by complete Freund's adjuvant on pain and edema symptoms. *Rev. Bras. Reumatol.*, 2014, Vol. 54, no. 2, pp. 83-89.
26. Gangloff S.C., Zähringer U., Blondin C., Guenounou M., Silver J., Goyert S.M. Influence of CD14 on Ligand Interactions between Lipopolysaccharide and Its Receptor complex. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, no. 11, pp. 3940-3945.
27. Hardardottir I., Grunfeld C., Feingold K.R. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1994, Vol. 5, pp. 207-215.
28. Heinzelmann M., Bosshart H. Heparin Binds to Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein, facilitates the transfer of LPS to CD14, and enhances LPS-induced activation of peripheral blood monocytes. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 4, pp. 2280-2287.
29. Huang Q., Ma Y., Adebayo A., Pope R.M. Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, Vol. 56, pp. 2192-2201.
30. Huang Z.Y., Stabler T., Pei F.X., Kraus V.B. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, Vol. 24, Iss. 10, pp. 1769-1775.

31. James C. Diagnosis of endotoxemia with gram-negative bacteremia is bacterial species dependent: a meta-analysis of clinical studies. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, Vol. 47, no. 12, pp. 3826-3831.
32. Jin W., Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg. Microbes Infect.*, 2013, Vol. 2, no. 9, e60. doi: 10.1038/emi.2013.58.
33. Jung Y.O., Cho M.L., Lee S.Y., Oh H.J., Park J.S., Park M.K., Park M.J., Ju J.H., Kim S.I., Park S.H., Kim H.Y., Min J.K. Synergism of toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4, and TLR6 ligation on the production of tumor necrosis factor (TNF)-alpha in a spontaneous arthritis animal model of interleukin (IL)-1 receptor antagonist-deficient mice. *Immunol. Lett.*, 2009, Vol. 123, no. 2, pp. 138-143.
34. Kellner H. Targeting interleukin-17 in patients with active rheumatoid arthritis: rationale and clinical potential. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 2013, Vol. 5, no. 3, pp. 141-152.
35. Kitchens R.L., Thompson P.A. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions. *J. Endotoxin Res.*, 2005, Vol. 11, no. 4, pp. 225-229.
36. Levels J.H.M., Marquart J.A., Abraham P.R., van den Ende A.E., Molhuizen H.O.F., van Deventer S.J.H., Meijers J.C.M. Lipopolysaccharide is transferred from high-density to low-density lipoproteins by lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein. *Infect. Immun.*, 2005, Vol. 73, no. 4, pp. 2321-2326.
37. Levin M., Quint P., Goldstein B., Barton R., Bradley J., Shemie S., Yeh T., Kim S., Cafaro D., Scannon P., Giroir B. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI 21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *Lancet*, 2000, Vol. 356, pp. 961-967.
38. Levy O. A Neutrophil-Derived Anti-Infective Molecule: Bactericidal/Permeability-Increasing Protein. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, Vol. 44, no. 11, pp. 2925-2931.
39. Levy O., Sisson R.B., Kenyon J., Eichenwald E., Macone A.B., Goldmann D. Enhancement of neonatal innate defense: effects of adding an N-terminal recombinant fragment of bactericidal/permeability-increasing protein on growth and tumor necrosis factor-inducing activity of gram-negative bacteria tested in neonatal cord blood ex vivo. *Infect. Immun.*, 2000, Vol. 68, no. 9, pp. 5120-5125.
40. Lorenz W., Buhrmann C., Mobasheri A., Lueders C., Shakibaei M. Bacterial lipopolysaccharides form procollagen-endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2013, Vol. 15, R111. doi: 10.1186/ar4291.
41. Lubberts E., Joosten L.A., Oppers B., van den Bersselaar L., Coenen-de Roo C.J., Kolls J.K., Schwarzenberger P., van de Loo F.A., van den Berg W.B. IL-1-independent role of IL-17 in synovial inflammation and joint destruction during collagen-induced arthritis. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 2, pp. 1004-1013.
42. Mangat P., Wegner N., Venables P.J., Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res. Ther.*, 2010, Vol. 12, no. 3, 209. doi: 10.1186/ar3000.
43. Marra M.N., Wilde C.G., Griffith J.E., Snable J.L., Scott R.W. Bactericidal/permeability-increasing protein has endotoxin-neutralizing activity. *J. Immunol.*, 1990, Vol. 144, no. 2, pp. 662-666.
44. McAleer J.P., Liu B., Li Z., Ngoi S.M., Dai J., Oft M., Vella A.T. Potent intestinal Th17 priming through peripheral lipopolysaccharide-based immunization. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, Vol. 88, no. 1, pp. 21-31.
45. McInnes I.B., Buckley C.D., Isaacs J.D. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2016, Vol. 12, no. 1, pp. 63-68.
46. Meszaros K., Aberle S., Dedrick R., Machovich R., Horwitz A., Birr C., Theofan G., Parent J.B. Monocyte tissue factor induction by lipopolysaccharide (LPS): dependence on LPS-binding protein and CD14, and inhibition by a recombinant fragment of bactericidal/permeability-increasing protein. *Blood*, 1994, Vol. 83, no. 9, pp. 2516-2525.
47. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 23, pp. 38-54.
48. Modi D.K., Chopra V.S., Bhau U. Rheumatoid arthritis and periodontitis: biological links and the emergence of dual purpose therapies. *Indian J. Dent Res.*, 2009, Vol. 20, no. 1, pp. 86-90.
49. Nair A., Kanda V., Bush-Joseph C., Verma N., Chubinskaya S., Mikecz K., Glant T.T., Malfait A.M., Crow M.K., Spear G.T., Finnegan A., Scanzello C.R. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis Rheum.*, 2012, Vol. 64, no. 7, pp. 2268-2277.

50. Ooi C.E., Weiss J., Doerfler M.E., Elsbach P. Endotoxin-neutralizing properties of the 25 kD N-terminal fragment and a newly isolated 30 kD C-terminal fragment of the 55-60 kD bactericidal/permeability-increasing protein of human neutrophils. *J. Exp. Med.*, 1991, Vol. 174, no. 3, pp. 649-655.
51. Panayi G.S. B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology*, 2005, Vol. 44, Suppl. 2, pp. 113-117.
52. Park J.H., Jeong S.Y., Choi A.J., Kim S.J. Lipopolysaccharide directly stimulates Th17 differentiation in vitro modulating phosphorylation of RelB and NF- $\kappa$ B1. *Immunol. Lett.*, 2015, Vol. 165, no. 1, pp. 10-19.
53. Qin Y., Chen Y., Wang W., Wang Z., Tang G., Zhang P., He Z., Liu Y., Dai S.M., Shen Q. HMGB1-LPS complex promotes transformation of osteoarthritis synovial fibroblasts to a rheumatoid arthritis synovial fibroblast-like phenotype. *Cell Death Dis.*, 2014, Vol. 5, e1077. doi: 10.1038/cddis.2014.48.
54. Rafael-Vidal C., Pérez N., Altabás I., Garcia S., Pego-Reigosa J.M. Blocking IL-17: A promising strategy in the treatment of systemic rheumatic diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 19, 7100. doi: 10.3390/ijms21197100.
55. Scanu A., Luisetto R., Oliviero F., Galuppini F., Lazzarin V., Pennelli G., Masiero S., Punzi L. Bactericidal/permeability-increasing protein downregulates the inflammatory response in in vivo models of arthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, 13066. doi: 10.3390/ijms232113066.
56. Schultz H., Weiss J.P. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease. *Clin. Chim. Acta*, 2007, Vol. 384, no. 1-2, pp. 12-23.
57. Sinkeviciute D., Aspberg A., He Y., Bay-Jensen A.C., Önnérjörð P. Characterization of the interleukin-17 effect on articular cartilage in a translational model: an explorative study. *BMC Rheumatol.*, 2020, Vol. 4, 30. doi: 10.1186/s41927-020-00122-x.
58. Snelling S.J.B., Bas S., Puskas G.J., Dakin S.G., Suva D., Finckh A., Gabay C., Hoffmeyer P., Carr A.J., Lübbecke A. Presence of IL-17 in synovial fluid identifies a potential inflammatory osteoarthritic phenotype. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, no. 4, e0175109. doi: 10.1371/journal.pone.0175109.
59. Stierschneider A., Neuditschko B., Colleselli K., Hundsberger H., Herzog F., Wiesner C. Comparative and temporal characterization of LPS and blue-light-induced TLR4 signal transduction and gene expression in optogenetically manipulated endothelial cells. *Cells*, 2023, Vol. 12, no. 5, 697. doi: 10.3390/cells12050697.
60. Tobias P.S., Soldau K., Iovine N.M., Elsbach P., Weiss J. Lipopolysaccharide (LPS)-binding proteins BPI and LBP form different types of complexes with LPS. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, Iss. 30, pp. 18682-18685.
61. van der Heijden I.M., Wilbrink B., Tchetverikov I., Schrijver I.A., Schouls L.M., Hazenberg M.P., Breedveld F.C., Tak P.P. Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis Rheum.*, 2000, Vol. 43, no. 3, pp. 593-598.
62. Vesey C.J., Kitchens R.L., Wolfbauer G., Albers J.J., Munford R.S. Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from gram-negative bacterial membranes. *Infect. Immun.*, 2000, Vol. 68, no. 5, pp. 2410-2417.
63. Wang P.L., Ohura K. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide signaling in gingival fibroblasts-CD14 and Toll-like receptors. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2002, Vol. 13, no. 1, pp. 132-142.
64. Weiss J. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP): structure, function and regulation in host defence against Gram-negative bacteria. *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, Vol. 31, no. 4, pp. 785-790.
65. Wilde C.G., Seilhamer J.J., McGrogan M., Ashton N., Snable J.L., Lane J.C., Leong S.R., Thornton M.B., Miller K.L., Scott R.W. Bactericidal/permeability-increasing protein and lipopolysaccharide (LPS)-binding protein. LPS binding properties and effects on LPS-mediated cell activation. *J. Biol. Chem.*, 1994, Vol. 269, no. 26, pp. 17411-17416.
66. Wittmann I., Schönefeld M., Aichele D., Groer G., Gessner A., Schnare M. Murine bactericidal/permeability-increasing protein inhibits the endotoxic activity of lipopolysaccharide and gram-negative bacteria. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 11, pp. 7546-7552.
67. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., Ulevitch R.J., Mathison J.C. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*, 1990, Vol. 249, no. 4975, pp. 1431-1433.
68. Yamashita M. Bactericidal/permeability-increasing protein ameliorates hypercoagulability after hemorrhagic shock. *Thromb. Res.*, 1997, Vol. 87, Iss. 3, pp. 323-329.

69. Yang M., Hase H. B cell maturation antigen, the receptor for a proliferation-inducing ligand and B cell-activating factor of the TNF family, induces antigen presentation in B cells. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, pp. 2814-2824.

70. Yu S., Nakashima N., Xu B.H., Matsuda T., Izumihara A., Sunahara N., Nakamura T., Tsukano M., Matsuyama T. Pathological significance of elevated soluble CD14 production in rheumatoid arthritis: in the presence of soluble CD14, lipopolysaccharides at low concentrations activate RA synovial fibroblasts. *Rheumatol. Int.*, 1998, Vol. 17, no. 6, pp. 237-243.

---

**Авторы:**

**Яцков И.А.** — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

**Белоглазов В.А.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

**Бублей К.В.** — ассистент/ординатор кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

---

**Authors:**

**Yatskov I.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

**Beloglazov V.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

**Bublei K.V.**, Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

---

Поступила 12.06.2024  
Принята к печати 14.09.2024

---

Received 12.06.2024  
Accepted 14.09.2024