

Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита

Д.А. Дибров



Д.А. Дибров – ординатор 2-го года
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
(научный руководитель – д.м.н.
А.С. Авдеева) ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт
ревматологии
им. В.А. Насоновой»

115522, Российская
Федерация, Москва,
Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology
115522, Russian
Federation, Moscow,
Kashirskoye Highway,
34A

Контакты: Дибров
Данил Алексеевич,
dibrov995@gmail.com

Contacts: Danil Dibrov,
dibrov995@gmail.com

Поступила: 01.03.2021
Принята: 16.03.2021

В обзоре представлены данные о новых биомаркерах ревматоидного артрита (РА), включая антитела к карбамиллированным белкам (анти-Карб), пептидил-аргининдеаминазе (анти-ПАД), гомоцистеинилированному $\alpha 1$ -антитрипсину (гц- $\alpha 1$ АТ), макрофагальный растворимый сквенджер-рецептор А (sSR-A), 14-3-3 η . Исследование новых биомаркеров может позволить улучшить диагностику РА на ранних стадиях и стратифицировать пациентов в отношении прогноза и выбора терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биомаркеры, анти-Карб, анти-ПАД, анти-гц $\alpha 1$ АТ, 14-3-3 η , макрофагальный sSR-A

Для цитирования: Дибров ДА. Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):201–207.

NEW LABORATORY BIOMARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Danil A. Dibrov

The review presents data on new biomarkers for the diagnosis of rheumatoid arthritis, considers the diagnostic parameters of antibodies to carbamylated proteins, antibodies to peptidyl arginine deaminase, antibodies to homocysteinylated $\alpha 1$ -antitrypsin, 14-3-3 η , macrophage soluble scavenger receptor A. The use of new biomarkers can improve the diagnosis of RA in the early stages, as well as stratify patients based on the prognosis of the disease and provide a rational selection of therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, biomarkers, anti-CarP, anti-homocysteinylated $\alpha 1$ -antitrypsin, anti-peptidyl-arginine deiminase, anti-homocysteinylated $\alpha 1$ -antitrypsin, 14-3-3 η , macrophage soluble scavenger receptor A

For citation: Dibrov DA. New laboratory biomarkers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):201–207 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-201-207

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия позволяют предотвратить прогрессирование повреждения суставов у 90% пациентов с ранней стадией РА [2]. Для диагностики РА применяются классификационные критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League against Rheumatism) 2010 г., в состав

которых в качестве лабораторных параметров входят IgM ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [3]. «Серопозитивный» и «серонегативный» субтипы РА выделяются в зависимости от обнаружения IgM РФ и/или АЦЦП, для определения которых необходимо использовать стандартизированные лабораторные методы [1]. Чувствительность и специфичность определения АЦЦП колеблется от 67 до 95%, IgM РФ – от 69 до 85% [4]. При «двойной позитивности» по IgM РФ и АЦЦП чувствительность составляет 57%, специфичность – 78%,

а при позитивности по одному из аутоантител — 78 и 82% соответственно [5]. Однако 20–30% пациентов остаются негативными по IgM РФ и АЦЦП [4, 5]. Таким образом, для постановки диагноза «серонегативного» РА по критериям ACR/EULAR (2010) у пациентов должны быть более выраженные клинические признаки поражения суставов и показатели воспаления, чем при «серопозитивном» РА. По этой причине диагностика и назначение терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при «серонегативном» РА происходят позже, чем при «серопозитивном» РА, нередко в развернутой клинической стадии, что негативно отражается на прогнозе заболевания [6]. «Серонегативный» РА до последнего времени считался более благоприятной формой заболевания, чем «серопозитивный». Однако в недавних исследованиях было показано, что у пациентов с ранней стадией РА воспалительная активность, тяжесть поражения суставов и частота достижения ремиссии на фоне терапии ремиссии не зависят от «серопозитивности» по IgM РФ и АЦЦП [7].

Антитела к карбамилированным белкам

Важной особенностью РА является В-клеточный иммунный ответ, характеризующийся синтезом антител к «неоэпитопам», формирующимся в процессе посттрансляционной модификации (ПТМ) белков [8, 9]. Наряду с АЦЦП, представляющими собой антитела к продуктам ферментной конверсии аргинина в цитруллин, привлечено внимание к антителам к карбамилированным белкам (анти-Карб). Карбамилирование — неферментная ПТМ, при которой в результате реакции цианата с ϵ -аминогруппой боковой цепи лизина происходит образование гомоци-тринулина [10]. Установлено, что в процессе воспаления продукция миелопероксидазы нейтрофилами стимулирует процесс карбамилирования за счет окисления тиоцианата пероксидом водорода [11]. По данным экспериментальных исследований, развитие иммунного ответа на карбамилированные белки сопровождалось не только синтезом анти-Карб, но и интерферона- γ (ИФН- γ), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и ИЛ-17, хемотаксисом и пролиферацией CD4⁺-Т-лимфоцитов, ассоциирующихся с развитием эрозивного артрита [12]. В 2011 г. были опубликованы первые данные об анти-Карб у пациентов с РА [13]. По данным метаанализа (16 исследований), при РА чувствительность анти-Карб составила 43,1%, специфичность — 94,4% [14].

Известно, что анти-Карб встречаются и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе в 27–31,1% случаев — при болезни Шегрена (БШ), в 8,3–16,8% — при системной красной волчанке (СКВ), в 5,8% — при системной склеродермии (ССД), и сопровождаются развитием хронического неэрозивного артрита [15–17]. Учитывая, что анти-Карб могут быть обнаружены задолго до клинической манифестации РА [18, 19], интерес представляют материалы одномоментного определения анти-Карб, АЦЦП и РФ на ранней стадии заболевания. По данным метаанализа (12 исследований) установлено, что обнаружение анти-Карб повышает специфичность теста до 98–100% за счет снижения чувствительности до 11–39% [20]. В исследовании D. M. Boeters и соавт. [21] показано, что обнаружение анти-Карб у пациентов с недифференцированным артритом (НДА) ($n=1352$) ассоциировалось с прогрессированием РА, в первую очередь, у негативных по РФ и АЦЦП пациентов (по критериям РА 1987 г.), в то время как при использовании критериев ACR/EULAR

(2010) для диагностики РА ($n=838$) данной закономерности не обнаружено. Однако в исследовании F. Ponchel и соавт. [22] при наблюдении 402 пациентов с ранним артритом в течение 24 месяцев было установлено, что одномоментное обнаружение АЦЦП и анти-Карб является более «чувствительным» «предиктором» развития РА, чем АЦЦП и РФ. По результатам исследования, включившего 1057 пациентов с ранним артритом установлено, что «позитивность» по анти-Карб, IgM РФ и АЦЦП позволяет лучше прогнозировать развитие РА, чем оценка уровней IgM РФ и АЦЦП (критерии ACR/EULAR, 2010) [23]. Сходные данные получены другими авторами [24]. Большое значение имеет тот факт, что анти-Карб обнаруживаются в 8–23,6% случаев у пациентов, негативных по АЦЦП, а следовательно, имеют значение для ранней диагностики РА [13, 19, 25–27]. Отмечена ассоциация между обнаружением анти-Карб с развитием костных эрозий, особенно у АЦЦП-негативных пациентов [13, 19, 26–30]. Кроме того, у анти-Карб-позитивных пациентов, по сравнению с негативными, независимо от обнаружения АЦЦП отмечены более высокие показатели воспалительной активности (СОЭ, СРБ) и значения индекса DAS28 и снижение качества жизни (индекс HAQ) [27–32]. Примечательно, что увеличение уровня анти-Карб ассоциируется с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [33, 34]. В процессе динамического наблюдения пациентов с развернутым РА отмечена связь между обнаружением анти-Карб, риском летальных исходов, поражением респираторной системы [35] и развитием субклинического атеросклеротического поражения сосудов [36]. Известно, что АЦЦП-позитивные больные РА лучше «отвечают» на терапию абатацептом — селективным модулятором ко-стимуляции Т-лимфоцитов [37]. По данным R. Kumar и соавт. [38], эффективное лечение абатацептом ассоциировалось с обнаружением анти-Карб и сопровождалось снижением титров аутоантител.

Имеются данные о том, что анти-Карб связываются с карбамилированным $\alpha 1$ -антитрипсином ($\alpha 1$ АТ) [39]. Напомним, что $\alpha 1$ АТ является ингибитором протеаз, принадлежащим к семейству серпинов, который защищает ткани от воздействия эластазы нейтрофилов, блокирует миграцию и дегрануляцию лейкоцитов, а также подавляет транслокацию NF κ B (nuclear factor kappa B) к ядру клетки в моноцитах [40]. У пациентов с определенными фенотипами, обуславливающими снижение концентрации $\alpha 1$ АТ, обнаружено увеличение уровней АЦЦП и РФ [41]. Другим типом ПТМ белков является гомоцистеинилированный $\alpha 1$ АТ (гц- $\alpha 1$ АТ) [42], который обнаруживается в синовиальной жидкости пациентов с РА. В сыворотках пациентов с РА выявлены антитела к нативному и гомоцистеинилированному $\alpha 1$ АТ при отсутствии перекрестной реактивности между антителами к гомоцистеинилированному и карбамилированному $\alpha 1$ АТ. Примечательно, что антитела к гц- $\alpha 1$ АТ были обнаружены в сыворотках 87,1% пациентов с серопозитивным РА и у 75,7% пациентов с серонегативным РА. Анти- $\alpha 1$ АТ обнаруживались у 54,5% серопозитивных пациентов, а у серонегативных — лишь в 1,8% случаев, что свидетельствует о различиях в их антигенной специфичности. В группе контроля анти-гц- $\alpha 1$ АТ отсутствовали. В то же время эти антитела были выявлены у 25,2% пациентов с ПсА и у 15% пациентов с ОА, но их концентрация была значительно ниже, чем при РА. Не отмечено связи между обнаружением антител к гц- $\alpha 1$ АТ и активностью РА (значения DAS28, СРБ и СОЭ).

Антитела к пептидил-аргининдезаминазе (анти-ПАД)

Важным биомаркером РА являются антитела к пептидил-аргининдезаминазе (анти-ПАД). Пептидил-аргининдезаминаза (ПАД) — группа кальций-зависимых ферментов, включающая 5 изоформ, которые катализируют конверсию аргинина в цитруллин [43]. В настоящее время в качестве аутоантигенов при РА идентифицированы ПАД-2, ПАД-3 и ПАД-4, которая экспрессируется преимущественно гранулоцитами, моноцитами и клетками синовиальной ткани [44]. Опосредованное ПАД-4 цитруллинирование белков участвует в формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETоз, Neutrophil Extracellular Trap), индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, дифференцировку остеокластов и костную резорбцию [8, 45–48]. По данным метаанализа (8 исследований), диагностическая чувствительность анти-ПАД4 составила 38%, специфичность — 96%, при разбросе значений от 23,5 до 60,0% и от 82,4 до 100,0% соответственно [49]. Следует подчеркнуть, что, как и другие аутоантитела, анти-ПАД4 могут выявляться до клинической манифестации РА. При этом чаще серопозитивны по анти-ПАД4 пациенты с «развернутым» РА (29–35%), чем с «ранним» (16–18%) [50, 51, 52]; анти-ПАД4 чаще обнаруживаются у АЦЦП-позитивных, чем у АЦЦП-негативных пациентов [53, 54]. Однако, по данным L. Martinez-Pra и соавт. [51], у АЦЦП-негативных пациентов чувствительность обнаружения анти-ПАД4 составляет 19,2%, специфичность — 96,2%. Отмечена связь между выявлением анти-ПАД4 и рентгенологическим прогрессированием РА [55]. Разновидностью анти-ПАД являются антитела, одновременно взаимодействующие с ПАД3/4 и модулирующие каталитическую активность этих ферментов *in vitro*. У пациентов с РА при наличии анти-ПАД3/4 чаще выявляется ИЗЛ (68%) по данным МСКТ по сравнению с пациентами с анти-ПАД4 (27%) и пациентами, негативными по анти-ПАД (29%) [56]. Хотя обнаружение анти-ПАД4 и анти-ПАД3/4 ассоциировалось с эрозивным поражением суставов, отмечен хороший эффект при эскалации терапии у пациентов с неэффективностью монотерапии метотрексатом [57].

14-3-3η

Одним из перспективных биомаркеров РА является 14-3-3η (14-3-3-эта) — изоформа белка 14-3-3. Белок 14-3-3 впервые выделен из нейронов крупного рогатого скота, включает 7 изоформ (β, ε, η, γ, τ, σ, и ζ), может связываться более чем с 200 лигандами и участвует в регуляции клеточного цикла, апоптоза, транскрипции, репарации и репликации цепи ДНК (дезоксирибонуклеиновых кислот) путем взаимодействия с фосфосерином и фосфотреонином [58, 59]. В 2007 г. обнаружено, что концентрация изоформы 14-3-3η в синовиальной жидкости и сыворотке крови у пациентов с РА выше, чем у здоровых людей [60]. Белок 14-3-3η аккумулируется в цитоплазме макрофагов синовиальной ткани, а затем выходит во внеклеточное пространство после некроптоза, опосредованного воздействием фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [61]. Отмечено, что 14-3-3η, как и ФНО-α, способен индуцировать синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) за счет активации ERK (extracellular signal-regulated kinase) и JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinases/stress-activated protein kinase),

однако ФНО-α дополнительно активирует сигнальный каскад p38-МАРК (p38 mitogen-activated protein kinase) [62]. Имеются данные о том, что гиперактивация JNK коррелирует с прогрессированием недифференцированного артрита (НДА) в РА, а уровень фосфорилирования ERK является предиктором быстрого развития эрозий [63].

Учитывая роль 14-3-3η в индукции синтеза ММП, представляют интерес его исследования в качестве биомаркера костного метаболизма при РА. Повышение концентрации 14-3-3η (в сочетании с СРБ) у пациентов на ранних стадиях РА ассоциируется с высоким риском развития эрозий [62, 64]. При этом снижение концентрации 14-3-3η на фоне терапии коррелирует с уменьшением риска развития эрозий и клинической активности заболевания [65, 66]. В опытах *in vitro* было показано, что стимуляция моноцитов 14-3-3η сопровождалась индукцией синтеза ИЛ-1β, ИЛ-6, ММП-9 и RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) [67]. Отмечена отрицательная корреляция между увеличением концентрации 14-3-3η и показателями минеральной плотности костей (МПК) по данным рентгеновской денситометрии, независимо от уровня СРБ, IgM РФ и АЦЦП [68–70]. Установлено, что увеличение концентрации 14-3-3η у пациентов с РА может быть предиктором хорошего «ответа» на терапию ингибитором ИЛ-6 (тоцилизумаб) и ингибиторами ФНО-α [66, 71].

По данным метаанализов, в отношении диагностики РА чувствительность 14-3-3η составляет 63–66%, специфичность — 89–90% [72, 73]. Однако при использовании 14-3-3η для диагностики РА необходимо принимать во внимание возможность увеличения его концентрации при других хронических артритах, например, при псориатическом артрите (ПсА) [74]. Полагают, что 14-3-3η может быть биомаркером серонегативного РА [75]. Наряду с увеличением концентрации 14-3-3η в сыворотках пациентов с РА обнаруживаются аутоантитела к этому белку [76]. Увеличение 14-3-3η у АЦЦП-позитивных пациентов с артралгией может быть ассоциировано с дальнейшим развитием артрита [77]. В целом комбинация АЦЦП и 14-3-3η для диагностики РА показывает большую специфичность, чем АЦЦП и IgM РФ. На ранних стадиях определение 14-3-3η в сыворотке пациентов позволит оценить вероятность развития эрозий и остеопороза, а на развернутой стадии — прогнозировать эффективность проводимой терапии. Однако определение 14-3-3η нуждается в стандартизации.

Другая изоформа белка, 14-3-3ζ (14-3-3-дзета), может играть роль аутоантигена при ИВРЗ [78]. Присутствие 14-3-3ζ увеличивает пролиферацию мононуклеарных клеток крови и способствует поляризации иммунного ответа по Th1-и Th17-типам, а также индуцирует синтез ИФН-γ и ИЛ-17 [79]. Примечательно, что данные эффекты более выражены при наличии аллеля HLA-DRB1*0401, который рассматривается в рамках концепции «общего» (shared) эпитопа (SE) и ассоциируется с риском развития АЦБ-позитивного РА [8, 80, 81].

Макрофагальный sSR-A (soluble Scavenger Receptor-A)

Макрофагальный sSR-A (soluble Scavenger Receptor-A — CD204) представляет собой паттерн-распознающий рецептор для ацетилированного липопротеина низкой плотности (ЛНП) [82], который преимущественно экспрессируется макрофагами, в меньшей

Таблица 1. Диагностические параметры биомаркеров РА

Биомаркеры	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность при серонегативном РА
АЦЦП	67% [5]	95% [5]	–
IgM РФ	69% [5]	85% [5]	–
IgM РФ + АЦЦП	78% [6]	82% [6]	–
АМЦВ	71% [91]	89% [91]	7,9% [92]
Анти-Карб	41,1% [14]	94,4% [14]	8–23,6% [13, 19, 25, 26, 27].
Анти-ПАД4	38% [49]	96% [49]	15,8–19,2% [51, 53, 54]
14-3-3η	63–66% [72, 73]	89–90% [72, 73]	88,9% [75]

Примечание. АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

Таблица 2. Клиническое значение биомаркеров РА

Биомаркеры	Предиктор структурных повреждений	Ассоциация с внесуставными проявлениями	Критерий эффективности терапии	Предиктор эффективности терапии
Анти-Карб	+ [13, 19, 26–30]	Интерстициальное поражение легких [33, 34]	Нет данных	Абатацепт [37]
Анти-ПАД4	+ [55, 57]	Анти-ПАД3/4-интерстициальное поражение легких [56]	Нет данных	Нет данных
14-3-3η	+ [64, 65]	Остеопороз [69, 70, 71]	+ [66, 67]	Тоцилизумаб [67], ингибиторы ФНО-α [72]

степени — на эндотелиальных клетках, эпителии легких, микроглии, астроцитах и гладкомышечных клетках сосудов [83]. Взаимодействие SR-A со специфичными лигандами приводит к модуляции нескольких регуляторных механизмов, а именно к активации TLR4 (Toll-like ресептор 4), JNK, протеинкиназы C, фосфоинозитол 3-ОН-киназы, участвующих в синтезе ФНО-α и ИЛ-1 [84–87]. Имеются данные об участии SR-A в метаболизме костной ткани. Дефицит SR-A у мышей сопровождается увеличением МПК, снижением количества остеокластов, участвующих в костной резорбции [88], увеличением экспрессии RANKL [89]. Имеются данные о том, что увеличение концентрации SR-A в сыворотке обладает 66,41% чувствительностью и 91,45% специфичностью в отношении диагностики РА и выявляется у 42,58% серонегативных по АЦЦП и IgM РФ пациентов с РА, чаще — у АЦЦП-негативных (49,7%), чем у РФ-негативных (39,1%). Частота увеличения концентрации SR-A в зависимости от длительности РА составила 53,6% (<6 месяцев), 60,1% (<12 месяцев) и 63,4% (<24 месяцев). На фоне терапии отмечена связь между

снижением концентрации sSR-A, коррелирующим с положительной динамикой индекса DAS28<2,6 [90].

Диагностические и клинические характеристики новых биомаркеров РА в сравнении с уже применяемыми в клинической практике представлены в таблицах 1 и 2.

Изучение новых биомаркеров позволяет лучше понять иммунологические механизмы РА и идентифицировать особенности его подтипов. Однако для использования диагностических тестов в реальной клинической практике необходима их валидация и стандартизация на основании результатов широкомасштабных клинических исследований.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2019:17–57. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian clinical guidelines. Moscow; GEOTAR-Media; 2019:17–57 (In Russ.)].
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–3390. doi: 10.1002/art.21405
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–2581. doi: 10.1002/art.27584
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797–808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
- Sun J, Zhang Y, Liu L, Liu G. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):11–21.
- Coffey CM, Crowson CS, Myasoedova E. Evidence of diagnostic and treatment delay in seronegative rheumatoid arthritis: Missing the window of opportunity. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(11):2241–2248. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.023
- Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open.* 2018;4(2):e000752. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000752
- Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревмато-

- логия. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
9. Cantagrel A, Degboe Y. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified selfprotein. *Joint Bone Spain*. 2016;83:11-17. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.003
10. Shi J, van Veelen PA, Mahler M, Janssen GM, Drijfhout JW, Huizinga TW, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):225-230. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.008
11. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kumm O, Hörkö S, Barnard J, et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med*. 2007;13(10):1176-1184. doi: 10.1038/nm1637
12. Mydel P, Wang Z, Brissert M, Hellvard A, Dahlberg LE, Hazen SL, et al. Carbamylation-dependent activation of T cells: A novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2010;184(12):6882-6890. doi: 10.4049/jimmunol.1000075
13. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(42):17372-17377. doi: 10.1073/pnas.1114465108
14. Li X, Wang Z, Yi H. Diagnostic accuracy of anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Lab*. 2019;65(12). doi: 10.7754/Clin. Lab.2019.190419
15. Bergum B, Koro C, Delaleu N, Solheim M, Hellvard A, Binder V, et al. Antibodies against carbamylated proteins are present in primary Sjogren's syndrome and are associated with disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1494-1500. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207751
16. Ziegelsch M, van Delft MA, Wallin P, Skogh T, Magro-Checa C, Steup-Beekman GM, et al. Antibodies against carbamylated proteins and cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: results from two well-defined European cohorts. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):289. doi: 10.1186/s13075-016-1192-x
17. Pecani A, Alessandri C, Spinelli FR, Priori R, Riccieri V, Di Franco M, et al. Prevalence, sensitivity and specificity of antibodies against carbamylated proteins in a monocentric cohort of patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):276. doi: 10.1186/s13075-016-1173-0
18. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):780-783. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154
19. Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):25. doi: 10.1186/s13075-015-0536-2
20. Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: Implications for very early identification of at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1721-1731. doi: 10.1002/art.40562
21. Boeters DM, Trouw LA, van der Helm-van Mil AHM, van Steenbergen HW. Does information on novel identified autoantibodies contribute to predicting the progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: A study on anti-CarP antibodies as an example. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):94. doi: 10.1186/s13075-018-1591-2
22. Ponchel F, van Delft MAM, Xie X, Burska AN, Duquenne L, Trouw LA, et al. Anti-carbamylated protein antibodies: are they useful for the diagnosis of rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):146-150.
23. Regueiro C, Rodríguez-Martínez L, Nuño L, Ortiz AM, Villalba A, Pascual-Salcedo D, et al. Improved RA classification among early arthritis patients with the concordant presence of three RA autoantibodies: Analysis in two early arthritis clinics. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):280. doi: 10.1186/s13075-019-2079-4
24. van Dijk BT, Trouw LA, van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. Substitution of the quantitative serological component in the 2010 criteria for RA with qualitative presence of three autoantibodies yields similar performance: Response to the article by Regueiro et al. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):85. doi: 10.1186/s13075-020-02182-3
25. Jiang X, Trouw LA, van Wesemael TJ, Shi J, Bengtsson C, Källberg H, et al. AntiCarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1761-1768. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205109
26. Ajeganova S, van Steenbergen HW, Verheul MK, Forslind K, Hafström I, Toes RE, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: A study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):112-118. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208870
27. Truchetet ME, Dublanc S, Barnette T, Vittecoq O, Mariette X, Richez C, et al. Association of the presence of anti-carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: Data from the French ESPOIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2292-2302. doi: 10.1002/art.40237
28. Sidiras P, Spruyt D, Gangji V, Imbault V, Sokolova T, Durez P, et al. Antibodies against carbamylated proteins: Prevalence and associated disease characteristics in Belgian patients with rheumatoid arthritis or other rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2020;7:1-6. doi: 10.1080/03009742.2020.1798500
29. Zhang B, Lei Y, Li X, Gao Z, Xia L, Lu J, et al. Elevated levels of anti-carbamylated protein antibody in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and bone destruction. *J Invest Med*. 2020;68(6):1186-1192. doi: 10.1136/jim-2019-001249
30. Elsayed SA, Esmail MA, Ali RM, Mohafez OM. Diagnostic and prognostic value of anti-CarP antibodies in a sample of Egyptian rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2683-2689. doi: 10.1007/s10067-019-04616-z
31. Humphreys J, Verheul M, Barton A, Fu B, Toes R, Symmons D, Trouw L, et al. Association of anti-carbamylated protein antibodies with long-term disability and increased disease activity in patients with early inflammatory arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Lancet*. 2015;385(Suppl 1):S44. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60359-2
32. Derksen VFAM, Trouw LA, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, Knevel R, Westerlind H, et al. Anti-carbamylated protein antibodies and higher baseline disease activity in rheumatoid arthritis – A replication study in three cohorts: Comment on the Article by Truchetet et al. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):2096-2097. doi: 10.1002/art.40678
33. Zhu H, Zhao LJ, Zhou Y, Chen Y. Significance of anti-carbamylated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1003-1007. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.004
34. Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquivé V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated protein antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):587-594. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216709
35. Vidal-Bralo L, Perez-Pampin E, Regueiro C, Montes A, Varela R, Boveda MD, et al. Anti-carbamylated protein autoantibodies associated with mortality in Spanish rheumatoid arthritis patients. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180144. doi: 10.1371/journal.pone.0180144
36. Spinelli FR, Pecani A, Ciciarello F, Colasanti T, Di Franco M, Miranda F, et al. Association between antibodies to carbamylated

- proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):214. doi: 10.1186/s12891-017-1563-8
37. Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE, Kelly S, Hua W, Alemas E, et al. Effect of anticitrullinated protein antibody status on response to abatacept or antitumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis: A US national observational study. *J Rheumatol.* 2018;45(1):32-39. doi: 10.3899/jrheum.170007
38. Kumar R, Piantoni S, Boldini M, Garrafa E, Bazzani C, Fredi M, et al. Anti-carbamylated protein antibodies as a clinical response predictor in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(1):91-97.
39. Verheul MK, Yee A, Seaman A, Janssen GM, van Veelen PA, Drijfhout JW, et al. Identification of carbamylated alpha 1 anti-trypsin (A1AT) as an antigenic target of anti-CarP antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2017;80:77-84. doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.008
40. Ehlers MR. Immune-modulating effects of alpha-1 antitrypsin. *Biol Chem.* 2014;395(10):1187-1193. doi: 10.1515/hsz-2014-0161
41. McCarthy C, Orr C, Fee LT, Carroll TP, Dunlea DM, Hunt DJL, et al. Brief report: Genetic variation of the α_1 -antitrypsin gene is associated with increased autoantibody production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1576-1579. doi: 10.1002/art.40127
42. Colasanti T, Sabatinelli D, Mancone C, Giorgi A, Pecani A, Spinelli FR, et al. Homocysteinylated alpha 1 antitrypsin as an antigenic target of autoantibodies in seronegative rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun.* 2020;113:102470. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102470
43. Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:323-39. doi: 10.1196/annals
44. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R, Méchin MC, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3541-3553. doi: 10.1002/art.22983
45. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
46. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1791-1802. doi: 10.1172/JCI609
47. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, Ndongo-Thiam N, Offer G, Miossec P, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1425-1431. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204543
48. Nissinen R, Paimela L, Julkunen H, Tienari PJ, Leirisalo-Repo M, Palosuo T, et al. Peptidylarginine deiminase, the arginine to citrulline converting enzyme, is frequently recognized by sera of patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(6):337-342. doi: 10.1080/03009740410004990
49. Ren J, Sun L, Zhao J. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antibody against peptidylarginine deiminase 4 by ELISA for rheumatoid arthritis. *Clinical Rheum.* 2017;36(11):2431-2438. doi: 10.1007/s10067-017-3809-0
50. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell CI, Gilliland WR, Edison JD, et al. Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2633-2639. doi: 10.1002/art.27570
51. Martinez-Prat L, Lucia D, Ibarra C, Mahler M, Dervieux T. Antibodies targeting protein-arginine deiminase 4 (PAD4) demonstrate diagnostic value in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):434-436. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213818
52. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, et al. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: Associations with cytokine profiles, clinical and genetic features. *Clin Exp Immunol.* 2015;182(2):119-131. doi: 10.1111/cei.12677
53. Guderud K, Mæhlen MT, Nordang GBN, Viken MK, Andreassen BK, Molberg Ø, et al. Lack of association among peptidyl arginine deiminase type 4 autoantibodies, PADI4 polymorphisms, and clinical characteristics in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45(9):1211-1219. doi: 10.3899/jrheum.170769
54. Darrah E, Martinez-Prat L, Mahler M. Clinical utility of anti-peptidyl arginine deiminase type 4 antibodies. *J Rheumatol.* 2019;46(3):329-330. doi: 10.3899/jrheum.180905
55. Martinez-Prat L, Palterer B, Vitiello G, Parronchi P, Robinson WH, Mahler M., et al. Autoantibodies to protein-arginine deiminase (PAD) 4 in rheumatoid arthritis: immunological and clinical significance, and potential for precision medicine. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(10):1073-1087. doi: 10.1080/1744666X.2020.1668778
56. Giles JT, Darrah E, Danoff S, Johnson C, Andrade F, Rosen A, et al. Association of cross-reactive antibodies targeting peptidyl-arginine deiminase 3 and 4 with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One.* 2014;9(6):e98794. doi: 10.1371/journal.pone.0098794
57. Darrah E, Yu F, Cappelli LC, Rosen A, Rosen A, O'Dell JR, Mikuls TR. Association of baseline peptidylarginine deiminase 4 autoantibodies with favorable response to treatment escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(5):696-702. doi: 10.1002/art.40791
58. Moore BW, Perez VI, Gehring M. Assay and regional distribution of a soluble protein characteristic of the nervous system. *J Neurochem.* 1968;15(4):265-272. doi: 10.1111/j.1471-4159.1968.tb11610.x
59. Muslin AJ, Tanner JW, Allen PM, Shaw AS. Interaction of 14-3-3 with signaling proteins is mediated by the recognition of phosphoserine. *Cell.* 1996;84(6):889-897. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81067
60. Kilani RT, Maksymowych WP, Aitken A, Boire G, St-Pierre Y, Li Y, et al. Detection of high levels of 2 specific isoforms of 14-3-3 proteins in synovial fluid from patients with joint inflammation. *J Rheumatol.* 2007;34(8):1650-1657.
61. Trimova G, Yamagata K, Iwata S, Hirata S, Zhang T, Uemura F, et al. Tumour necrosis factor alpha promotes secretion of 14-3-3 η by inducing necroptosis in macrophages. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):24. doi: 10.1186/s13075-020-2110-9
62. Maksymowych WP, van der Heijde D, Allaart CF, Landewé R, Boire G, Tak PP, et al. 14-3-3 η is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R99. doi: 10.1186/ar4547
63. de Launay D, van de Sande MG, de Hair MJ, Grabiec AM, van de Sande GP, Lehmann KA, et al. Selective involvement of ERK and JNK mitogen-activated protein kinases in early rheumatoid arthritis (1987 ACR criteria compared to 2010 ACR/EULAR criteria): A prospective study aimed at identification of diagnostic and prognostic biomarkers as well as therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):415-423. doi: 10.1136/ard.2010.143529
64. Carrier N, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Masetto A, Roux S, Biln NK, et al. Impending radiographic erosive progression over the following year in a cohort of consecutive patients with inflammatory polyarthritis: Prediction by serum biomarkers. *RMD Open.* 2020;6(1):e001191. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001191
65. Carrier N, Marotta A, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Masetto A, Ménard HA, et al. Serum levels of 14-3-3 η protein supplement C-reactive protein and rheumatoid arthritis-associated antibodies to predict clinical and radiographic outcomes in a prospective cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:37. doi: 10.1186/s13075-016-0935-z

66. Hirata S, Marotta A, Gui Y, Hanami K, Tanaka Y. Serum 14-3-3 η level is associated with severity and clinical outcomes of rheumatoid arthritis, and its pretreatment level is predictive of DAS28 remission with tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:280. doi: 10.1186/s13075-015-0799-7
67. Maksymowych WP, van der Heijde D, Landewe R, Bathon JM, Bingham CO, Bykerk VP, et al. Validation of prognostic biomarkers for RA: testing of 14-3-3 η according to the omeract soluble biomarker criteria. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl 10):896.
68. Gong X, Xu SQ, Wu Y, Ma CC, Qi S, Liu W, et al. Elevated serum 14-3-3 η protein may be helpful for diagnosis of early rheumatoid arthritis associated with secondary osteoporosis in Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2017;36(11):2581-2587. doi: 10.1007/s10067-017-3807-2
69. Sun Y, Hong L, Gao C. The association among 14-3-3 η protein, inflammation, bone remodeling and osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci*. 2020;36(5):872-876. doi: 10.12669/pjms.36.5.2403
70. Zeng T, Tan L, Wu Y, Yu J. 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: promising diagnostic marker and independent risk factor for osteoporosis. *Lab Med*. 2020;51(5):529-539. doi: 10.1093/labmed/lmaa001
71. Marotta A, Maksymowych W. SAT0070 levels of 14-3-3 η predict good eular response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:615-616. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3426
72. Wang D, Cui Y, Lei H, Cao D, Tang G, Huang H, et al. Diagnostic accuracy of 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(11):1443-1451. doi: 10.1111/1756-185X.13921
73. Wu Y, Dai Z, Wang H, Wang H, Wu L, Ling H, et al. Serum 14-3-3 η is a marker that complements current biomarkers for the diagnosis of RA: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020;1-17. doi: 10.1080/08820139.2020.1817069
74. Marotta A, van Kuijk AW, Maksymowych WP, Tak PP. Serum 14-3-3 η : An independent biomarker associated with joint damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):576. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.3256
75. Salman E, Çetiner S, Boral B, Kibar F, Erken E, Ersözlü ED, et al. Importance of 14-3-3 η , anti-CarP, and anti-Sa in the diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis. *Turk J Med Sci*. 2019;49(5):1498-1502. doi: 10.3906/sag-1812-137.
76. Maksymowych WP, Boire G, van Schaardenburg D, Wichuk S, Turk S, Boers M, et al. 14-3-3 η autoantibodies: Diagnostic use in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1587-1594. doi: 10.3899/jrheum.141385
77. van Beers-Tas MH, Marotta A, Boers M, Maksymowych WP, van Schaardenburg D. A prospective cohort study of 14-3-3 η in ACPA and/or RF-positive patients with arthralgia. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:76. doi: 10.1186/s13075-016-0975-4
78. Chakravarti R, Gupta K, Swain M, Willard B, Scholtz J, Svensson LG, et al. 14-3-3 in thoracic aortic aneurysms: Identification of a novel autoantigen in large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1913-1921. doi: 10.1002/art.39130
79. McGowan J, Peter C, Chattopadhyay S, Chakravarti R. 14-3-3 ζ -A novel immunogen promotes inflammatory cytokine production. *Front Immunol*. 2019;10:1553. doi: 10.3389/fimmu.2019.01553
80. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3433-3438. doi: 10.1002/art.21385
81. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44:291-296. doi: 10.1038/ng.1076
82. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76(1):333-337. doi: 10.1073/pnas.76.1.333
83. Kelley JL, Ozment TR, Li C, Schweitzer JB, Williams DL. Scavenger receptor-A (CD204): a two-edged sword in health and disease. *Crit Rev Immunol*. 2014;34(3):241-261. doi: 10.1615/critrevimmunol.2014010267
84. Seimon TA, Obstfeld A, Moore KJ, Golenbock DT, Tabas I. Combinatorial pattern recognition receptor signaling alters the balance of life and death in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(52):19794-19799. doi: 10.1073/pnas.0609671104
85. Hsu HY, Hajjar DP, Khan KM, Falcone DJ. Ligand binding to macrophage scavenger receptor-A induces urokinase-type plasminogen activator expression by a protein kinase-dependent signaling pathway. *J Biol Chem*. 1998;273(2):1240-1246. doi: 10.1074/jbc.273.2.124
86. Hsu HY, Chiu SL, Wen MH, Chen KY, Hua KF. Ligands of macrophage scavenger receptor induce cytokine expression via differential modulation of protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem*. 2001;276(31):28719-28730. doi: 10.1074/jbc.M011117200
87. Wang XY, Facciponte J, Chen X, Subjeck JR, Repasky EA. Scavenger receptor-A negatively regulates antitumor immunity. *Cancer Res*. 2007;67(10):4996-5002. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3138
88. Lin YL, de Villiers WJ, Garvy B, Post SR, Nagy TR, Safadi FF, et al. The effect of class A scavenger receptor deficiency in bone. *J Biol Chem*. 2007;282(7):4653-4660. doi: 10.1074/jbc.M608552200
89. Takemura K, Sakashita N, Fujiwara Y, Komohara Y, Lei X, Ohnishi K, et al. Class A scavenger receptor promotes osteoclast differentiation via the enhanced expression of receptor activator of NF- κ B (RANK). *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(4):1675-1680. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.12.126
90. Hu F, Jiang X, Guo C, Li Y, Chen S, Zhang W, et al. Scavenger receptor-A is a biomarker and effector of rheumatoid arthritis: A large-scale multicenter study. *Nat Commun*. 2020;11(1):1911. doi: 10.1038/s41467-020-15700-3
91. Zhu JN, Nie LY, Lu XY, Wu HX. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(11):1668-1679. doi: 10.1515/cclm-2019-0167
92. Nicaise Roland P, Grootenboer Mignot S, Bruns A, Hurtado M, Palazzo E, Hayem G, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(6):R142. doi: 10.1186/ar2570

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>