

Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р.

## ФЕТУИН-А. НОВЫЙ ГЕПАТОКИН В ДИАГНОСТИКЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, 400138, Волгоград, Россия;

*Фетуин-А (ФА) ( $\alpha$ 2гликопротеин-Хереман-Шмида) это гепатокин, который обладает многими вариантами биологической активности. Медиатор реально отнести к белкам острофазного ответа, к про- и противовоспалительным медиаторам, к участникам процессов ремоделирования костной ткани. Проведенная нами работа направлена на оценку диагностической роли ФА как нового маркера при ревматоидном артрите (РА). Содержание ФА определяли в сыворотке крови пациентов с РА и здоровых добровольцев, с целью оценки, как нормальных значений ФА, так и выявления взаимосвязи с клиническими проявлениями и активностью патологического процесса. Под наблюдением находилось 140 человек, из которых 110 пациентов с РА, верифицированным на основании критериев EULAR/ACR 2010 и 30 условно здоровых лиц. В группе больных РА 102 женщины и 8 мужчин. Уровень ФА определяли «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие тест-системы (HUMAN Fetuin-A ELISA BioVendor). Средний уровень ФА в сыворотке крови пациентов с РА составил  $765,67 \pm 120,66$  мкг/мл ( $M \pm \sigma$ ), здесь и далее, что достоверно ниже его уровня в группе условно здоровых лиц  $812,95 \pm 76,2$  мкг/мл ( $p=0,0437$ ). Статистически значимой разницы средних значений ФА между мужчинами и женщинами не обнаружено ( $p=0,424$ ). Физиологические значения ФА, оцененные как  $M \pm 2\sigma$ , составили от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл. При РА значимое снижение уровня ФА определено у пациентов позитивных по АЦЦП, с умеренной и высокой активностью заболевания, с рентгенологически определенной стадией заболевания и функциональным классом, наличием внесуставных проявлений и осложнениями. Выявлена умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и такими показателями активности заболевания, как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и индекс DAS28. Содержание ФА в сыворотке крови значительно различается в зависимости от клинических проявления заболевания и лабораторных тестов РА. ФА можно обоснованно использовать для диагностики активности, тяжести течения, осложнений и верификации внесуставных проявлений РА.*

**Ключевые слова:** фетуин-А;  $\alpha$ 2-Хереман-Шмида гликопротеин; ревматоидный артрит.

**Для цитирования:** Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р. Фетуин-а. новый гепатокин в диагностике ревматоидного артрита. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (12): 756-760. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-12-756-760>

*Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Polyakova Y.V., Seewordova L.E., Akhverdyan Y. R.*

### FETUIN-A. NOVEL HEPATOKINE IN RHEUMATOID ARTHRITIS LABORATORY DIAGNOSTICS

Federal State Budgetary Institution Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd  
*Fetuin-A ( $\alpha$ 2-Heremans-Schmid glycoprotein, AHSG) is a glycoprotein mainly secreted by hepar in adults. It was shown, that AHSG is a positive as well as a negative acute-phase protein with pro- and anti-inflammatory effects. We studied serum levels of an AHSG in patients with rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls in order to determine its role in the diagnostics of this disease. We measured serum levels of AHSG in 110 patients with RA and 30 healthy controls. To determine RA phenotype we measured rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies. All patients were examined by the rheumatologist to identify clinical features of RA. Serum CRP and ESR were measured to assess inflammation. Mean level of AHSG in group with RA was  $765,67 \pm 120,66$  (Hereinafter  $M \pm \sigma$ ), which was significantly lower than of healthy controls ( $812,76,2 \pm 76,2$   $\mu\text{g/ml}$ ;  $p=0,0437$ ). Insignificant difference of mean levels of AHSG was observed between men and women with RA ( $p=0,424$ ). The reference ranges for AHSG measured from the healthy controls were 653,55-972,19  $\mu\text{g/ml}$  ( $M \pm 2\sigma$ ). We studied mean levels of AHSG according to the clinical and immunological manifestations of RA. AHSG levels were significantly lower within patients positive on ACCP, with moderate or high disease activity, with 2nd, 3rd and 4th x-ray stages and functional classes, with erosivity, extra-articular manifestations and complications. The moderate negative correlation was observed between AHSG level and CRP ( $r=-0,3146$ ;  $p<0,001$ ), ESR ( $r=-0,344$ ;  $p<0,001$ ) and DAS28 ( $r=-0,4334$ ;  $p<0,001$ ). In summary, AHSG mean levels were significantly different in patients with RA. It can be used to improve the diagnostics of RA activity, severity, extra-articular manifestations and complications.*

**Key words:** fetuin-A; AHSG; rheumatoid arthritis.

**For citation:** Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р. Фетуин-А. Новый гепатокин в ревматоидном артрите лабораторной диагностики. Клиническая лабораторная диагностика (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (12): 756-760 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-12-756-760>

**For correspondence:** Папичев Е.В., junior researcher; e-mail: [e\\_papichev@mail.ru](mailto:e_papichev@mail.ru)

#### Information about authors:

Папичев Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>  
Заводовский Б.В. <http://orcid.org/0000-0002-8864-9570>  
Сивордова Л.Е. <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Ахвердян Ю.Р., <http://orcid.org/0000-0001-8010-6777>  
Полякова Ю.В. <http://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

**Conflict of interest.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 11.09.2018  
Accepted 30.09.2018

**Для корреспонденции:** Папичев Евгений Васильевич, мл. науч. сотр. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов; e-mail: [E\\_papichev@mail.ru](mailto:E_papichev@mail.ru)

*Введение.* Современным направлением в ревматологии и клинической лабораторной диагностике является поиск новых биологически активных молекул, которые оказывают влияние и отражают активность системного воспалительного процесса [1]. Измерение и определение диагностического значения новых тестов проводят с целью совершенствования диагностики заболевания. Большинство измеряемых протеинов являются локально синтезируемыми клетками медиаторами из групп адипокинов, миокинов и гепатокинов, к которым в последнее время привлечено пристальное внимание клинических биохимиков. Оценка адипокинов показала, что они обладают рядом достоверных диагностических значений. Их общим действием является участие в становлении синдрома резистентности к инсулину, метаболического синдрома, системного воспаления и сердечнососудистых заболеваний. Оценка их диагностического значения при ревматоидном артрите (РА) показала, что некоторые медиаторы из этой группы обладают противовоспалительным действием (адипонектин) [2, 3], иные же – выраженным провоспалительным действием (лептин, резистин и висфатин) [4-6].

Интерес к миокинам продолжается с 1997 г., когда А. McPherron с соавт. [7] выявили наличие миостатина. Для веществ этой группы характерно влияние на многие системы организма и, в частности, на биологическую реакцию воспаления. Так, некоторые миокины стимулируют пролиферацию клеточных элементов в стенке сосудов, повышая их проницаемость (фактор роста эндотелия сосудов, VEGF) при РА [8]; иные медиаторы подавляют деградацию хряща суставных поверхностей (CYR61, cysteine-rich angiogenic inducer 61) [9]. Одним из новых гепатокинов, который может оказывать влияние на патогенез и течение ревматических заболеваний, является фетуин-А (ФА). ФА - это гликопротеин, впервые обнаружен в 1944 г. в бычьей эмбриональной сыворотке крови [10]. Гомолог фетуина-А у человека синтезируют клетки печени. Изначально его именовали как  $\alpha_2$  гликопротеин-Хереман-Шмида, в честь J.F. Heremans и W. Bürgi с K. Schmid; он первым выделил этот протеин [11, 12].

В настоящее время активное выяснение действия ФА на функцию разных органов и систем организма продолжается. Показано, что ФА является негативным белком острой фазы; повышение содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6) приводит к снижению содержания ФА. Полагают, что механизм этого действия ассоциирован с изменением структуры белков семейства С/ЕВР (ССААТ-enhancer-binding proteins), которые оказывают влияние на транскрипцию РНК [13]. В свою очередь, в ряде исследований оценено влияние ФА на биологическую реакцию воспаления и показано, что ФА способен предупредить развитие септического процесса. Показана способность ФА стабилизировать мембраны лейкоцитов; происходит это посредством агонистичного взаимодействия с катионными полиаминами, блокируя при этом индуцируемый эндотоксинами синтез ИЛ-1 [14, 15]. Другой важной стороной действия ФА является его влияние на процесс минерализации костной ткани. ФА способствует поддержанию оптимального уровня метаболизма в клетках костной ткани. Снижение же содержания его в сыворотке крови сопровождается угнетением процесса ремоделирования костной ткани. В реализации этого дей-

ствия определенное значение придают связыванием ФА белков семейства трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), в частности TGF- $\beta$ 1 и костного морфогенетического протеина (BMP) [16]. Последний, в высокой концентрации, способен угнетать процесс минерализации костной ткани [17].

Кроме сказанного выше, ФА может оказывать опосредованное влияние на развитие синдрома атеросклероза, биологических реакций апоптоза и воспаления [18]. ФА является белковой частью в стабильных коллоидных минерально-протеиновых комплексах, называемых кальцийпротеиновые частицы; в состав их входят дополнительно кальций и соли фосфорных кислот [19]. Выведение этих частиц клетками печени является одним из механизмов поддержания равновесной концентрации кальция в организме [20]. Более того, эти частицы способны быть и переносчиками липидов; это обуславливает влияние на развитие атеросклероза, активности системной биологической реакции воспаления и, как следствие, становление сердечно-сосудистой патологии. Как и адипокины, ФА участвует в формировании метаболического синдрома. ФА блокирует трипсин-активированное аутофосфорилирование рецептора к инсулину, что приводит к становлению синдрома резистентности к инсулину [21]. Более того, уровень ФА значительно повышается при употреблении пищи, богатой липидами; это определяет его влияние на развитие синдрома инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом [22].

В настоящее время обсуждается вопрос об использовании ФА как маркера для лабораторной диагностики при сердечно-сосудистых заболеваниях [23], патологии печени [24], становлении сахарного диабета и его осложнений [25]. Таким образом, ФА обладает биологическим действием на многие системы организма. В связи с изложенным, определение содержания ФА при РА имеет научное и практическое значение. Цель работы - совершенствование лабораторной диагностики РА путем оценки содержания ФА в сыворотке крови.

*Материал и методы.* С целью диагностики РА определяли уровень ФА в сыворотке крови пациентов с РА и условно здоровых лиц. Обследовано 140 человек: 110 пациентов с РА и 30 условно здоровых лиц, которые составили группу сравнения. Мы сформировали следующие критерии включения: возраст от 18 до 90 лет; наличие симптомов ревматоидного артрита, верифицированного на основании критериев ACR/EULAR 2010; добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: сахарный диабет; наличие злокачественного онкологического заболевания; хроническая болезнь почек (ХБП > С3б). В исследование включены пациенты, которые проходили амбулаторное лечение в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (г. Волгоград) в течение 2016 - 2018 гг. Все пациенты, которые находились под нашим наблюдением, обследованы одновременно.

Всем пациентам проводили полное клинико-лабораторное обследование: сбор анамнеза, оценка жалоб, клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. Комплекс лабораторных методов включал общеклинический анализ крови, определение высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ),

БИОХИМИЯ

антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), ревматоидному фактору (РФ). Содержание ФА в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест систем (BioVendor HUMAN Fetuin-A ELISA).

Средний возраст больных РА составил 54 года (25% - 47,35; 75% - 61,29 лет). В исследование включены люди трудоспособного возраста. Средний возраст в группе условно здоровых лиц составил 39,4 года (25% - 33; 75% - 45 лет). В группе больных РА было 102 женщины (92,4%) и 8 мужчин (7,58%). По активности РА пациенты распределились следующим образом: в ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ) был 21 человек (19,09%), с низкой степенью активности ( $2,6 \leq DAS28 < 3,2$ ) было 12 человек (10,09%), со средней степенью активности ( $3,2 \leq DAS28 < 5,1$ ) – 67 человек (60,09%), с высокой степенью активности ( $DAS28 \geq 5,1$ ) было 10 пациентов (9,09%).

Статистическая обработка данных клинического обследования проедена с использованием программных пакетов «STATISTICA 10.0 для Windows». Количественные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического критерия достоверности Стью-

дента, все группируемые критерии - с использованием ANOVA-тестов, для определения достоверности различий с контрольной группой - post-hoc анализ. Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Результаты.* Физиологичный уровень ФА составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл, рассчитанный по формуле  $M \pm 2\sigma$  в группе условно здоровых лиц. Учитывая, что по данным других авторов высокие значения ФА не оказывали существенной роли на активность воспалительных процессов, все значения ФА свыше 972,19 мкг/мл были включены в группу нормальных значений. Согласно критерию Колмогорова-Смирнова, значения ФА в группе больных РА и условно здоровых лиц подчиняются нормальному распределению ( $d=0,083$ ;  $p>0,2$  и  $d=0,153$ ;  $p>0,2$  соответственно). Выборочная дисперсия обеих групп является сопоставимой ( $F = 2,507$ ;  $p=0,0057$ ). Средний уровень ФА в группе больных РА ( $765,67 \pm 120,66$  мкг/мл, здесь и далее  $M \pm \sigma$ ) и условно здоровых лиц ( $812,95 \pm 76,21$  мкг/мл) достоверно различался ( $p=0,0437$ ). Средний уровень фетуина-А у муж-

Таблица 1

Уровень фетуина-А в группе условно здоровых лиц и больных РА.

Клинические проявления	Число больных	Уровень фетуина А, мкг/мл	Достоверность различий в группе больных	Достоверность различий с донорами
По наличию РФ:				
РФ (+)	85	757,08±118,82	$p=0,14$	$p=0,0206$
РФ (-)	25	794,85±124,76		$p=0,5527$
По наличию АЦЦП:				
АЦЦП (+)	74	732,3±118,16	$p<0,001$	$p<0,001$
АЦЦП (-)	36	834,24±95,04		$p=0,412$
По клинической стадии:				
Начальная стадия	16	768,38±95,8	$p=0,746$	$p=0,206$
Развернутая стадия	39	776,51±130,02		$p=0,187$
Поздняя стадия	55	757,19±121,58		$p=0,032$
По степени активности (DAS28):				
Ремиссия	21	843,92±130,73	$p<0,001$	$p=0,289$
Низкая	12	843,57±104,93		$p=0,382$
Умеренная	67	742,37±98,85		$p=0,0021$
Высокая	10	663,9±123,7		$p<0,001$
По системности поражения:				
Суставная форма	88	776,06±124,05	$p=0,042$	$p=0,12$
С внесуставными проявлениями	22	724,1±97,77		$p=0,0053$
По наличию эрозий:				
Эрозивный	87	747,42±113,6	$p=0,00173$	$p=0,00506$
Неэрозивный	23	834,68±124,05		$p=0,47$
По Steinbrocker:				
Стадия I	10	871,96± 116,32	$p<0,001$	$p=0,129$
Стадия II	37	783,43± 106,61		$p=0,259$
Стадия III	54	751,47± 121,28		$p=0,012$
Стадия IV	9	659,72± 70,61		$p<0,001$
По функциональному классу:				
1 класс	26	837,87± 89,2	$p<0,001$	$p=0,378$
2 класс	62	760,27± 126,64		$p=0,026$
3 класс	19	705,76± 89,3		$p<0,001$
4 класс	3	630,67± 55,02		$p=0,0049$
По наличию осложнений:				
Без осложнений	51	803,26±90,99	$p=0,002$	$p=0,7$
С осложнениями	59	733,16±133,8		$p=0,0013$

Таблица 2

**Корреляционная взаимосвязь уровня фетуина-А с показателями активности РА.**

Показатель активности РА	Взаимосвязь с фетуином-А, г	Уровень достоверности
DAS28	-0,4334	$p < 0,001$
Скорость оседания эритроцитов	-0,344	$p < 0,001$
вч-СРБ (ИФА)	-0,3146	$p < 0,001$

чин и женщин был сопоставим ( $M=798,65 \pm 162,8$  мкг/мл и  $M=763,07 \pm 117,4$  мкг/мл, соответственно,  $F=0,643$ ;  $p=0,424$ ).

При оценке взаимосвязи уровня ФА с клиническими и лабораторными проявлениями РА были получены данные, представленные в табл. 1.

Достоверное снижение уровня ФА, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдали у больных РА, имеющих следующий фенотип заболевания: позитивность по АЦЦП ( $p < 0,001$ ), позитивность по РФ ( $p=0,0206$ ), умеренная ( $p=0,0021$ ) и высокая ( $p < 0,001$ ) степень активности, поздняя клиническая стадия ( $p=0,032$ ), наличие эрозий ( $p=0,0051$ ), III ( $p=0,012$ ) и IV ( $p < 0,001$ ) рентгеновских стадий, 2 ( $p=0,026$ ), 3 ( $p < 0,001$ ) и 4 ( $p=0,0049$ ) функциональных классов, наличие внесуставных проявлений ( $p=0,0053$ ) и осложнений ( $p=0,0013$ ). При проведении внутрigrupпового анализа более низкие уровни ФА выявлены у пациентов с наличием АЦЦП ( $p < 0,001$ ), эрозий ( $p=0,00173$ ), внесистемных проявлений ( $p=0,042$ ) и осложнений (остеопороз, вторичный остеопороз) ( $p=0,002$ ). Анализ дисперсий средних величин показал, что более низкие уровни ФА определены у пациентов с умеренной и высокой степенью активности ( $p < 0,001$ ), II, III и IV рентгеновскими стадиями ( $p < 0,001$ ), 2, 3 и 4 функциональными классами ( $p < 0,001$ ).

Мы проанализировали корреляционную зависимость между уровнями фетуина-А и показателями активности РА (СРБ, СОЭ и индекс активности DAS28). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем фетуина-А и вышеперечисленными показателями с высоким уровнем достоверности ( $p < 0,001$ ).

**Обсуждение.** РА – одно из самых распространенных ревматических заболеваний. Поиск и изучение новых биомаркеров, отражающих тяжесть РА, способствует совершенствованию методов его диагностики и лечения. Нами был изучен новый гепатокин – фетуин А, который по результатам проведенного исследования можно отнести к негативным белкам острой фазы, так как его уровень обратно коррелировал с такими показателями заболевания как степень активности, длительность и тяжесть патологического процесса. Предполагается, что являясь агонистом для катионных полиаминов, ФА способствует стабилизации мембран лейкоцитов со снижением уровня провоспалительных цитокинов и, как результат, снижением уровня системного воспаления. Вероятно, в условиях гиперергической реакции организма при РА его концентрация оказывается недостаточной для подавления клеточной активности. При этом возрастающие концентрации ФНО- $\alpha$  могут снижать продукцию ФА, что только усугубляет данный «порочный круг». Таким образом, определение

концентрации ФА у больных РА может способствовать улучшению контроля за прогрессированием и активностью данного заболевания.

**Заключение.** Средний уровень фетуина-А у больных РА был ниже, чем в группе условно здоровых лиц. Отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателями активности РА и уровнем фетуина-А подтверждает данные других авторов, которые можно рассматривать как тест, негативный по отношению ко всем позитивным белкам острой фазы. Анализируя взаимосвязь между клиническими показателями РА и уровнем фетуина-А, можно сделать вывод, что на содержание ФА при этом заболевании влияет его длительность и тяжесть патологического процесса. Низкий уровень фетуина-А у пациентов с поздними рентгеновскими, клиническими стадиями, эрозивным поражением и высокими функциональными классами указывает на непосредственную связь прогрессирования заболевания с концентрацией исследуемого гликопротеина. Более того, снижение уровня фетуина-А у пациентов с осложненными формами РА позволяет использовать его в качестве доклинического маркера этих состояний.

**Сфера возможного применения результатов исследования.** В ходе исследования впервые выявлена взаимосвязь между уровнем фетуина-А и клиническими проявлениями РА. Результаты исследования возможно применить для повышения качества диагностики РА, в частности, для определения активности и тяжести течения заболевания. Но уже на данном этапе возможно использование определения фетуина-А в лабораторной диагностике осложнений, тяжести и длительности РА. Понимание роли фетуина-А в патогенезе РА дает также стимул для создания новых биологических молекул для терапии данного заболевания путем влияния на воспалительный процесс.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 7-25 см. REFERENCES)

- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Павлова А.Б., Симакова Е.С. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов. *Медицина труда и промышленная экология.* 2013; 1: 38-41.
- Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Александров А.В., Зборовская И.А. Способ диагностики остеопороза при ревматоидном артрите. Патент РФ № 2015113893; 2015.
- Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В., Симакова Е.С., Фофанова Н.А. Резистин как патогенетический фактор развития остеопороза. *Доктор РУ.* 2013; 6(84): 58-61.
- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Зборовская И.А. Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеопорозе. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(10): 606-10.
- Зборовская И.А., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Кононов В.Е., Симакова Е.С. Прогностическое значение определения уровня лептина у работников промышленных предприятий города Волгограда с остеопорозом. *Медицина труда и промышленная экология.* 2013; 1: 34-8.

REFERENCES

- Andreakos E.T., Foxwell B.M., Brennan F.M. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future. *Cytokine Growth Factor.* 2002; 13: 299-313.

2. Pavlova A.B., Akhverdyan Yu.R., Simakova E.S., Zavodovskiy B.V., Sivordova L.E. Determination of adiponectin in workers of industrial enterprises with joints inflammatory diseases. *Meditsina truda I promyshlennaya ekologiya*. 2013; 1: 38-41. (in Russian)
3. Zavodovskiy B.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V., Aleksandrov A.V., Zborovskaya I.A. Method for diagnosis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. Patent RF № 2015113893; 2015. (in Russian)
4. Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Zavodovskiy B.V., Simakova E.S., Fofanova N.A. Resistin as a pathogenetic factor in the development of osteoarthritis. *Doctor Ru*. 2013; 6(84): 58-61. (in Russian)
5. Akhverdyan Yu.R., Zavodovskiy B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Zborovskaya I.A. Nicotinamide-phosphoribosyltransferase as a marker of systemic inflammation in osteoarthritis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(10): 606-10. (in Russian)
6. Zborovskaya I.A., Simakova E.S., Zavodovskiy B.V., Akhverdyan Yu.R., Kononov V.E. Prognostic value of determining the level of leptin in workers of industrial enterprises of Volgograd with osteoarthritis. *Meditsina truda I promyshlennaya ekologiya*. 2013; 1: 34-8. (in Russian)
7. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997; 387: 83-90.
8. Afuwape A.O., Kiriakidis S., Paleolop E.M. The role of the angiogenic molecule VEGF in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Histol. Histopathol*. 2002; 17: 961-72.
9. Chijiwa M., Mochizuki S., Kimura T., Abe H., Tanaka Y., Fujii Y. et al. CCN1 (Cyr61) Is Overexpressed in Human Osteoarthritic Cartilage and Inhibits ADAMTS-4 (Aggrecanase 1) Activity. *Arthritis Rheum*. 2015; 67(6): 1557-67.
10. Pederson K.O. Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*. 1944; 154: 575.
11. Heremans J.F. The globulins of the gamma system of human plasma. *Schweiz Akad. Med. Wiss*. 1961; 17: 119-38.
12. Bürgi W., Schmid K. Preparation and properties of Zn-alpha 2-glycoprotein of normal human plasma. *J. Biol. Chem*. 1961; 236: 1066-74.
13. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr. Mol. Med*. 2012; 12: 625-633.
14. Wang H., Tracey K.J. Fetuin opsonizes macrophage-deactivating cations. In: Marshall J.C., Cohen J., eds. Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Immune Response in the Critically Ill. *Springer Verlag Press*. 1999; 155-63.
15. Dziegielewska K.M., Andersen N.A., Saunders N.R. Modification of macrophage response to lipopolysaccharide by fetuin. *Immunol. Lett*. 1998; 60(1): 31-5.
16. Demetriou M., Binkert C., Sukhu B., Tenenbaum H.C., Dennis J.W. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J. Biol. Chem*. 1996; 271: 12755-61.
17. Binkert C., Demetriou M., Sukhu B., Szweras M., Tenenbaum H.C., Dennis J.W. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J. Biol. Chem*. 1999; 274: 28514-20.
18. Pal D., Dasgupta S., Kundu R., Maitra S., Das G., Mukhopadhyay S. et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of Tlr4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat. Med*. 2012; 18: 1279-85.
19. Heiss A., DuChense A., Denecke B., Grötzinger J., Yamamoto K., Renné T. et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A: formation of colloidal calciprotein particles. *J. Biol. Chem*. 2003; 278: 13333-41.
20. Kadowaki T., a\_в\_131Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest*. 2006; 116(7): 1784-92.
21. Mathews S.T., Chellam N., Srinivas P.R., Cintron V.J., Leon M.A., Goustin A.S. et al. Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2000; 164: 87-98.
22. Dasgupta S., Bhattacharya S., Biswas A., Majumdar S.S., Mukhopadhyay S., Ray S. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem. J*. 2010; 429: 451-62.
23. Bilgir O., Kebapcilar L., Bilgir F., Bozkaya G., Yildiz Y., Pinar P. et al. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern. Med*. 2010; 49(13): 1281-5.
24. Kalabay L., Jakab L., Prohászka Z., Füst G., Benkö Z., Telegdy L. et al. Human fetuin/alpha2HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and shortterm mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer. *Eur. J.Gastroenterol. Hepatol*. 2002; 14(4): 389-94.
25. Ix J.H., Wassel C.L., Kanaya A.M., Vittinghoff E., Johnson K.C., Koster A. et al. Health ABC Study. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA*. 2008; 300(2): 182-8.

Поступила 11.09.18

Принята к печати 30.09.18