

Фетуин-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом

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

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76

A.V. Zborovsky
Research Institute of
Clinical and
Experimental
Rheumatology,
Volgograd, Russia
76, Zemlyachka St.,
Volgograd 400138

Контакты:

Евгений Васильевич
Папичев;
e_papichev@mail.ru

Contact:

Evgeny Papichev;
e_papichev@mail.ru

Поступила 04.09.18

Ревматоидный артрит (РА) является вторым по распространенности ревматическим заболеванием. В последние десятилетия идет активный поиск и изучение биологически активных веществ, участвующих в патогенезе РА, которые могут послужить отправной точкой в создании новых препаратов для таргетной терапии данного заболевания. Одним из таких веществ является гепатокин фетуин-А (ФА).

Цель исследования – изучить уровень ФА в сыворотке больных РА.

Материал и методы. В исследование было включено 110 больных РА. Всем пациентам проводился следующий набор исследований: общеклинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ФА сыворотки крови, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), продуктов деградации хрящевой ткани (CartiLaps) и креатинина мочи. Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц, у которых определялся уровень ФА сыворотки крови с целью получения референсных значений.

Результаты и обсуждение. Нормальный уровень ФА составляет от 653,55 до 972,19 мкг/мл. Все больные РА были разделены на две группы: с низким (<653,55 мкг/мл; n=23) и нормальным уровнем ФА (≥653,55 мкг/мл; n=87). Группы достоверно различались по концентрации АЦЦП, активности, рентгенологической стадии, функциональным классам и наличию осложнений. У пациентов с пониженным уровнем ФА отмечались более высокие концентрации СРБ, скорость оседания эритроцитов и соотношение CartiLaps/креатинина мочи. У пациентов с более высокими уровнями активности заболевания по DAS28 средняя концентрация ФА была значимо и достоверно ниже.

Заключение. В ходе проведенного нами исследования обнаружена взаимосвязь между ФА и отдельными клиническими проявлениями РА. Пониженный уровень ФА ассоциируется с более высокой активностью и агрессивным фенотипом РА (наличие АЦЦП, III и IV рентгенологических стадий, внесуставных проявлений и осложнений).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; фетуин-А; CartiLaps; DAS28.

Для ссылки: Папичев ЕВ, Заводовский БВ, Сивордова ЛЕ и др. Фетуин-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):426-430.

SERUM FETUIN-A LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V.

Rheumatoid arthritis (RA) is the second most common rheumatic disease. In recent decades, there has been an active search for and study of biologically active substances involved in the pathogenesis of RA, which can serve as a starting point in designing new drugs for targeted therapy of this disease. The hepatokine fetuin-A (FA) is one of these substances.

Objective: to investigate serum FA levels in patients with RA.

Subjects and methods. The investigation enrolled 110 patients with RA. All the patients underwent the following set of studies: general blood test and determination of the serum levels of C-reactive protein (CRP), serum FA, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, cartilage degradation products (CartiLaps), and urine creatinine. A control group consisted of 30 apparently healthy individuals whose serum FA level was determined in order to obtain reference values.

Results and discussion. The normal FA level varied from 653.55 to 972.19 µg/ml. All the patients with RA were divided into two groups: 1) 23 patients with a low FA level (<653.55 µg/ml) and 2) 87 patients with a normal FA levels (≥653.55 µg/ml). The groups differed significantly in anti-CCP antibody concentrations, disease activity, radiological stages, functional classes, and the presence of complications. Patients with lower FA levels were noted to have increased CRP concentrations, erythrocyte sedimentation rate, and CartiLaps/urine creatinine ratio. The mean FA concentration was considerably and significantly lower in patients with higher DAS28 scores.

Conclusion. Our investigation has revealed that there is a relationship between the levels of FA and the individual clinical manifestations of RA. The lower FA level is associated with higher disease activity and the aggressive phenotype of RA (the presence of anti-CCP antibodies, radiological stages III and IV, extra-articular manifestations and complications).

Keywords: rheumatoid arthritis; fetuin-A; CartiLaps; DAS28.

For reference: Papichev EV, Zavadovsky BV, Sivordova LE, et al. Serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):426-430 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-423-430

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое приводит к прогрессирующему разрушению суставных тканей, снижению качества жизни и развитию коморбидных состояний. РА болеет примерно 1% популяции, и встречается он в любой возрастной категории. Только в России официально зарегистрировано около 200 тыс. пациентов с РА, а по данным Рос-

сийского эпидемиологического исследования – 800 тыс. пациентов. Среди больных преобладают женщины трудоспособного возраста, что говорит о высокой социальной значимости РА. Причиной повышенного внимания к заболеванию является то, что уже в течение 3–5 лет от начала болезни у половины пациентов развивается стойкая нетрудоспособность с существенным сокращением про-

должительности жизни [1]. Все это обуславливает большой интерес исследователей и организаторов здравоохранения к поиску ранних методов диагностики и таргетных препаратов для терапии РА.

Актуальным направлением в изучении РА является поиск новых биологически активных молекул, которые не относятся к цитокинам, однако обладают про- или противовоспалительными свойствами. В последние десятилетия активно изучались адипокины – вещества, продуцируемые жировой тканью и обладающие системными эффектами. Часть из них (адипонектин, висфатин, лептин и резистин) участвуют в патогенезе РА и напрямую либо опосредованно взаимодействуют с воспалительными цитокинами [2–4].

В настоящий момент идет активное изучение фетуина-А (ФА) – вещества из группы гепатокинов, также обладающего рядом системных эффектов. В международной номенклатуре веществ указаны и другие его наименования: α 2-Heremans-Schmid glycoprotein (альфа2-гликопротеин Херемана–Шмида) и asialofetuin (асиалофетуин). Впервые он был обнаружен в сыворотке крови быков в 1944 г., и изначально предполагалось, что он является белком-переносчиком [5].

В настоящее время ФА может рассматриваться как связующее звено между хроническим воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе сосудистой кальцификацией. Его высокие концентрации приводят к развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома, следствием которого является хроническое слабовыраженное воспаление [6]. В то же время, являясь структурной частью кальций-протеиновых частиц, ФА захватывает свободно циркулирующие жирные кислоты,

снижает их сывороточную концентрацию и предупреждает отложение жирных кислот и кальция в сосудистых стенках [7–9]. Также имеются данные об отрицательной взаимосвязи между ФА и ригидностью сосудистой стенки, что позволяет предположить у него наличие свойств, замедляющих прогрессирование атеросклероза [9].

В настоящий момент доказано, что ФА является отрицательным белком острофазового ответа. Концентрация ФА отрицательно коррелирует с уровнями фактора некроза опухоли α (ФНО α) интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6 и интерферона γ (ИФН γ) [10, 11]. У больных дегенеративными и воспалительными заболеваниями суставов уровень ФА достоверно ниже, чем в группе условно здоровых лиц [12–14], и обратно коррелирует с показателями активности РА и псориатического артрита.

Другой важной функцией ФА является его влияние на иммуновоспалительные процессы. ФА может предупреждать развитие или снижать выраженность ответа иммунной системы на инфекционные и травматические факторы [11, 15]. Являясь опсоином для катионных полиаминов, он участвует в стабилизации мембран лимфоцитарных клеток, снижая тем самым продукцию провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов [7]. Также ФА может препятствовать развитию и снижать степень выраженности септических процессов [15], которые являются серьезным осложнением ревматических заболеваний.

Таким образом, изучение сывороточной концентрации ФА у больных РА является актуальной научной задачей. Можно предположить, что это позволит уточнить отдельные звенья патогенеза РА и будет способствовать созданию новых препаратов для таргетной терапии данного заболевания.

Цель исследования – изучить уровень ФА в сыворотке больных РА, а также его взаимосвязи с клинико-иммунологическими особенностями РА, лабораторными маркерами воспалительной активности и деструкции суставного хряща.

Материал и методы

В исследование было включено 110 больных РА и 30 условно здоровых лиц. **Критериями включения** были: диагноз РА, верифицированный на основании критериев Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г.; возраст от 18 до 90 лет; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. **Критерии исключения:** наличие злокачественных новообразований; терминальная стадия почечной недостаточности; сахарный диабет 2-го типа; цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома; повышение уровня аланинаминотрансферазы более чем в 5 раз. Всем пациентам проводился следующий набор исследований: общеклинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ; тест-система hs-CRP EIA, BIOMERICA, США), ФА сыворотки крови (тест-система Human Fetuin-A ELISA, BioVendor, Чехия), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП; тест-система Anti-CCP hs ELISA-based, ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия), CartiLaps мочи (тест-система UrineCartilaps EIA; IDS, Германия) и креатинина мочи. Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц, у которых определялся уровень ФА сыворотки крови. Уровень ФА в сыворотке определяли методом непрямого иммуноферментного анализа. Активность РА определялась по индексу DAS28-СРБ. Исходная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1 Клинико-лабораторная характеристика больных

Параметры	Значение
Возраст, годы, М \pm σ	54,4 \pm 12,6
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [3; 16]
Наличие ревматоидного фактора, n (%)	85 (77,27)
Наличие АЦЦП, n (%)	74 (67,2)
DAS28, М \pm σ	3,659 \pm 1,13
Клиническая стадия заболевания, n (%):	
очень ранняя	0
ранняя	16 (14,5)
развернутая	39 (35,5)
поздняя	55 (50)
Число болезненных суставов, М \pm σ	4,77 \pm 3,75
Число припухших суставов, М \pm σ	0,97 \pm 1,93
Выраженность боли по ВАШ, мм, М \pm σ	52,25 \pm 23,58
Прием препаратов, n (%):	
метотрексат	58 (52,7)
сульфасалазин	9 (8,18)
лефлуномид	9 (8,18)
гидроксихлорохин	22 (20)
генно-инженерные биологические препараты	4 (2 – ритуксимаб; 2 – инфликсимаб)
ГК	77 (70)
Средняя кумулятивная доза ГК, мг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5760 [1900; 13 500]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [2,73; 23,4]
СОЭ, мм/ч, М \pm σ	26,84 \pm 16,41

Примечание. ГК – глюкокортикоиды.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты

Нормальный уровень ФА был рассчитан по формуле $M \pm 2\sigma$ в группе условно здоровых лиц и составил от 653,55 до 972,19 мкг/мл. Поскольку, по данным других авторов, высокая концентрация ФА не оказывала существенного влияния на активность воспалительных процессов, содержание ФА >972,19 мкг/мл считалось нормальным. Согласно критерию Колмогорова–Смирнова, значения ФА в группе больных РА и условно здоровых лиц подчиняются нормальному распределению.

Средний уровень ФА у больных РА составил $765,67 \pm 120,66$ мкг/мл, что достоверно ниже показателей доноров – $812,95 \pm 76,21$ мкг/мл ($p=0,0437$). Выборочная дисперсия обеих групп является сопоставимой ($F=2,507$; $p=0,0057$).

При оценке взаимосвязи уровня ФА с клиническими и лабораторными проявлениями РА были получены данные, представленные на рисунке.

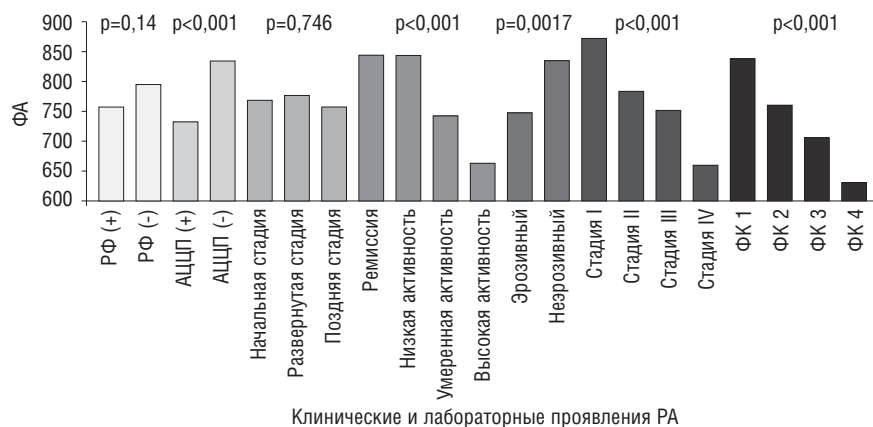
Уровень ФА был достоверно снижен у пациентов со следующим фенотипом РА: позитивность по АЦЦП, умеренная и высокая степень активности заболевания, наличие эрозий, наличие рентгенологически подтвержденной деструкции суставных поверхностей, более высокий функциональный класс (ФК).

Затем всех больных РА мы разделили на две группы по уровню ФА. Низкий уровень ФА был выявлен у 23 пациентов, нормальный ($\geq 653,55$ мкг/мл) – у 87. Была проведена кросс-табуляция с целью выявления внутригрупповых взаимосвязей. Данные представлены в табл. 2.

Различия между группами были достоверны по уровню АЦЦП, уровню активности, рентгенологической стадии, функциональным классам и наличию эрозий. Также была обнаружена умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и АЦЦП ($r=-0,4421$; $p<0,0001$). Таким образом, низкий уровень ФА у пациентов с РА сочетается с высокой активностью заболевания и выраженной деструкцией суставных поверхностей.

Содержание CartiLaps мочи в группе пациентов с пониженным и нормальным уровнем ФА составило

$9,34 \pm 3,7$ и $7,69 \pm 3,9$ мкг/л соответственно ($p=0,072$). Концентрация креатинина мочи у пациентов с пониженным и нормальным уровнем ФА также достоверно не различалась ($16,06 \pm 6,99$ и $17,7 \pm 9,6$ ммоль/л соответственно; $p=0,439$). Взаимосвязь лабораторных показателей острофазового ответа (СРБ и СОЭ) и дегенерации хряща (CartiLaps/креатинин мочи) с уровнем ФА представлена в табл. 3.



Уровень ФА и клинико-лабораторные проявления РА

Таблица 2 Внутригрупповая взаимосвязь уровня ФА с клиническими и лабораторными проявлениями РА

Проявления	Уровень ФА		p
	пониженный (n=23)	нормальный (n=87)	
РФ(+), n (%)	18 (78,26)	67 (77,01)	0,9919
РФ(-), n (%)	5 (21,74)	20 (22,99)	
АЦЦП(+), n (%)	22 (95,65)	52 (58,62)	0,0049
АЦЦП(-), n (%)	1 (4,35)	35 (41,38)	
Клиническая стадия, n (%):			
очень ранняя	0	0	0,655
ранняя	1 (4,35)	15 (17,24)	
развернутая	9 (39,13)	30 (34,48)	
поздняя	13 (56,52)	42 (48,28)	
Активность, n (%):			
ремиссия	2 (8,7)	19 (21,84)	0,00023
низкая	0	12 (13,79)	
умеренная	14 (60,87)	53 (60,92)	
высокая	7 (30,43)	3 (3,45)	
Рентгенологическая стадия, n (%):			
I	0	10 (11,49)	0,023
II	4 (17,39)	33 (37,93)	
III	15 (65,22)	39 (44,83)	
IV	4 (17,39)	5 (5,75)	
ФК, n (%):			
1	0	26 (29,89)	0,0061
2	15 (65,22)	47 (54,02)	
3	6 (26,09)	13 (14,94)	
4	2 (8,7)	1 (1,15)	
Эрозии, n (%):			
нет	2 (8,7)	21 (24,14)	0,18
есть	21 (91,3)	66 (75,86)	
Внутрисуставные проявления, n (%):			
нет	18 (78,26)	70 (80,46)	0,95
есть	5 (21,74)	17 (19,54)	
Осложнения, n (%):			
нет	22 (95,65)	37 (42,53)	0,001
есть	1 (4,35)	50 (57,47)	

У пациентов с пониженным уровнем ФА отмечалось повышение концентрации СРБ, СОЭ и соотношения CartiLaps/креатинина мочи. Выявленная закономерность указывает на ассоциацию низкого уровня ФА с повышенным содержанием лабораторных маркеров активности РА и показателей дегенерации суставного хряща.

Мы изучили взаимосвязь между уровнем ФА и активностью РА по DAS28. Все пациенты были разделены на следующие подгруппы: у 21 пациента была ремиссия ($DAS28 < 2,6$), у 12 – низкая ($2,6 \leq DAS28 < 3,2$), у 67 – умеренная ($3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$), а у 10 – высокая активность РА ($DAS28 > 5,1$; табл. 4). У пациентов с более высокими уровнями активности наблюдались меньшие концентрации ФА.

Мы провели корреляционный анализ уровня ФА с показателями углеводного обмена (С-пептид, инсулин крови и глюкоза крови), индексом НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of insulin resistance) и индексом массы тела (ИМТ) для исключения их влияния на результаты исследования. НОМА-IR определялся по формуле

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{Инсулин натощак, мкЕД/мл} \times \text{Глюкоза натощак, ммоль/л}}{22,5}$$

Данные представлены в табл. 5.

Согласно полученным данным, взаимосвязь между показателями углеводного обмена, НОМА-IR, ИМТ и ФА не выявлена, что позволяет не учитывать их при интерпретации результатов исследования.

Таблица 3 Анализ взаимосвязи уровня ФА с лабораторными показателями активности заболевания и деструкции суставов, $M \pm \sigma$

Показатель	Уровень ФА		p
	пониженный (n=23)	нормальный (n=87)	
СРБ, мг/л	31,18±24,8	13,45±16,72	0,0001
СОЭ, мм/ч	36,82±18,5	24,206±14,83	0,0008
CartiLaps/креатинин мочи, мкг/моль	598,9±223,72	481,17±226,93	0,028

Таблица 4 Взаимосвязь между уровнем ФА и активностью РА, $M \pm \sigma$

Активность по DAS28	Уровень ФА, мкг/мл
Ремиссия	843,92±130,73
Низкая	843,57±104,93
Умеренная	742,37±98,85
Высокая	663,9±123,7

Таблица 5 Взаимосвязь уровня ФА с показателями углеводного обмена и ИМТ

Показатель	Кoeffициент корреляции показателя с ФА, r	p
Глюкоза крови	0,041	0,66
С-пептид	0,065	0,49
Инсулин крови	0,094	0,32
НОМА-IR	-0,098	0,31
ИМТ	-0,004	0,96

Обсуждение

Изучение концентрации ФА в крови больных воспалительными заболеваниями суставов проводится многими коллективами ученых. Так, S. Ozturk и соавт. выявили обратную корреляционную взаимосвязь между ФА и показателями активности псориатического артрита (CPDAI, PASI, СРБ и СОЭ) [13]. К. Inoue и соавт. [16] также выявили обратную корреляцию ФА с СРБ и СОЭ у пациентов с РА. Н. Sato и соавт. [14] показали, что уровень ФА в крови больных РА ниже, чем в группе условно здоровых лиц. Также ими была выявлена обратная корреляция ФА с СРБ и СОЭ. Кроме того, в своей работе они указали на отсутствие взаимосвязи между уровнем ФА и наличием аортальной кальцификации, связав последнюю с кумулятивной дозой ГК. Имеются единичные работы, в которых взаимосвязь между уровнем ФА и показателями активности РА обнаружена не была, что указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [17, 18]. Также следует отметить, что средний уровень ФА в группе условно здоровых лиц различался в данных исследованиях. Так, в исследовании S. Ozturk и соавт. [13] средний уровень ФА в данной группе составил 1442 мкг/мл, в работе I. Tekeoglu и соавт. [18] – 1052 г/л, у Н. Harman и соавт. [17] – 418 мг/л, у К. Inoue и соавт. [14] – 27,6 мг/дл. Возможно, это обусловлено использованием разных тест-систем для определения ФА, которые могут быть недостаточно избирательными и связывать Фетуин-В, а также недостаточной стандартизацией метода, связанной с отсутствием международно признанной референтной методики и единых для всех производителей стандартов определения ФА. Более того, вероятно, имеются этнические особенности экспрессии генов, кодирующих синтез и секрецию ФА.

Описана взаимосвязь уровня ФА с кумулятивной дозой ГК, но не со степенью активности РА [17, 18]. В нашем исследовании 86 (78%) пациентов получали ГК в анамнезе, с медианой кумулятивной дозы – 5760 [1900; 13 500] мг. Из них 77 продолжают гормональную терапию в настоящий момент. В данной группе была выявлена слабая положительная значимая корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и кумулятивной дозой ГК ($r=0,2979$; $p=0,008$) и умеренная значимая отрицательная DAS28 ($r=-0,4195$; $p<0,0001$). Среди пациентов, не получавших ГК на момент исследования, также была выявлена умеренная отрицательная значимая взаимосвязь между уровнем ФА и DAS28 ($r=-0,5596$; $p=0,001$). Таким образом, согласно результатам нашего исследования, уровень ФА коррелирует с DAS28 вне зависимости от использования ГК в терапии этих пациентов. Данное противоречие может быть обусловлено большим числом больных, включенных в наше исследование; использованием другой тест-системы для определения уровня ФА; меньшим процентом пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Известно, что имеется обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и ФНО α [11]. На культуре клеток было продемонстрировано снижение продукции ФА при их обработке ФНО α , который изменял структуру промоторных белков семейства С/ЕВР [10]. Это может приводить к диссонансу между сывороточной концентрацией ФА и активностью РА.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными большинства работ и указывают на

наличие взаимосвязи между ФА и системным воспалительным процессом. ФА участвует в стабилизации мембран лимфоцитов, что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов [11]. Таким образом, повышение уровня ФА, вероятно, может способствовать снижению активности РА.

Другим важным результатом исследования является обнаружение взаимосвязи уровня ФА с показателями деградации хрящевой ткани и костной деструкцией. Н. Wang и соавт. [7, 11] показали, что ФА потенцирует инактивацию макрофагов и моноцитов спермином, что приводит к уменьшению продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α , ИЛ1 и др. Это может способствовать снижению выработки матриксных металлопротеиназ 1, 2, 8, 13 и др. [19], которые участвуют в деградации коллагена хрящевой ткани [20]. Таким образом, повышенный уровень ФА, вероятно, может снижать скорость деградации хрящевой ткани при РА.

Полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что ФА – это многофункциональный гликопротеин, участвующий в патогенезе РА. Учитывая все вышеперечисленные данные, не исключается целе-

сообразность создания нового биологического препарата на основе молекулы данного вещества.

Заключение

В ходе проведенного нами исследования обнаружена взаимосвязь между ФА и отдельными клиническими проявлениями РА. Пониженный уровень ФА ассоциируется с более высокой активностью и агрессивным фенотипом РА (наличие АЦЦП, III и IV рентгенологических стадий, внесуставных проявлений и осложнений).

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: *Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
2. Зборовская ИА, Заводовский БВ, Ахвердян ЮР и др. Прогностическое значение определения уровня лептина у работников промышленных предприятий города Волгограда с остеоартрозом. Медицина труда и промышленная экология. 2013;(1):34-8 [Zborovskaya IA, Zavadovskiy BV, Akhverdyan YuR, et al. Prognostic value of determining the level of leptin in workers of industrial enterprises of Volgograd with osteoarthritis. *Meditina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Labor Medicine and Industrial Ecology*. 2013;(1):34-8 (In Russ.)].
3. Ахвердян ЮР, Заводовский БВ, Полякова ЮВ и др. Никотин-амид-фосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(10):606-10 [Akhverdyan YuR, Zavadovskiy BV, Polyakova YuV, et al. Nicotinamide-phosphoribosyltransferase as a marker of systemic inflammation in osteoarthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(10):606-10 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-606-610
4. Сивордова ЛЕ, Полякова ЮВ, Заводовский БВ и др. Резистин как патогенетический фактор развития остеоартроза. Доктор.РУ. 2013;6(84):58-61 [Sivordova LE, Polyakova YuV, Zavadovskiy BV, et al. Resistin as a pathogenetic factor in the development of osteoarthritis. *Doctor.Ru*. 2013;6(84):58-61 (In Russ.)].
5. Pederson KO. Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*. 1944;154:575.
6. Mukhopadhyay S, Mondal SA, Kumar M, et al. Proinflammatory and antiinflammatory attributes of fetuin-a: a novel hepatokine modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic syndrome. *Endocr Pract*. 2014;20(12):1345-51. doi: 10.4158/EP14421.RA
7. Wang H, Tracey KJ. Fetuin opsonizes macrophage-deactivating cations. In: Marshall JC, Cohen J, eds. Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Immune Response in the Critically Ill. Springer Verlag Press; 1999. P. 155-63.
8. Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, et al. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med*. 2010;49(13):1281-5. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3223
9. Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-Duma B, et al. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(3):352-9. doi: 10.5507/bp.2015.018
10. Daveau M, Christian D, Julien N, et al. The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines on hepatoma HepG2 cells. *FEBS Lett*. 1988;241(1-2):191-4. doi: 10.1016/0014-5793(88)81059-7
11. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*. 2012;12:625-33. doi: 10.2174/156652412800620039
12. Xiao J, Wang X, Hu K, et al. Serum fetuin-A levels are inversely associated with clinical severity in patients with primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2013;18(1):51-4. doi: 10.3109/1354750X.2012.730551
13. Ozturk S, Keser M, Kozaci D, et al. Fetuin-A and its association with disease activity on psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:207. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4473
14. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, et al. Decreased levels of circulating α 2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2007;46:1685-92. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6269
15. Li W, Zhu S, Li J, et al. A hepatic protein, fetuin-a, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS One*. 2011;6(2):e16945. doi: 10.1371/journal.pone.0016945
16. Inoue K, Ikeda Y, Yamanaka S, et al. Serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis. 77th congress of the European atherosclerotic society, 2008.
17. Harman H, Tekeoglu I, Gurol G, et al. Comparison of fetuin-A and transforming growth factor beta 1 levels in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;20(12):2020-7. doi: 10/1111/1756-185X.12791
18. Tekeoglu I, Harman H, Sag S, et al. Levels of serum pantraxin 3, IL-6, fetuin A and insulin in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2016;83:171-5. doi: 10.1016/j.cyto.2016.04.009
19. Mauviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. *J Cell Biochem*. 1993;53:288-95. doi: 10.1002/jcb.240530404
20. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*. 2006;11:529-43. doi: 10.2741/1817