

© ПАПИЧЕВ Е. В., ЗАВОДОВСКИЙ Б. В., СИВОРДОВА Л. Е., АХВЕРДЯН Ю. Р., ПОЛЯКОВА Ю. В.

УДК: 616.72-002.772

DOI: 10.20333/2500136-2021-2-29-34

## Ассоциация сывороточного уровня фетуина-А с показателями активности и тяжестью течения ревматоидного артрита

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

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского, Волгоград 400138, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь сывороточного уровня ФА у пациентов с РА и отдельными клинико-лабораторными проявлениями заболевания.

**Материал и методы.** В исследование включено 140 человек, из которых 110 пациенты с РА и 30 – условно здоровые лица. В обеих группах определялся сывороточный уровень ФА. Всем пациентам проводилось полное клинико-лабораторное обследование, рентгенография пораженных суставов.

**Результаты.** Уровень нормального значения ФА у здоровых лиц, рассчитываемый как  $M \pm 2\sigma$ , составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл. Средний уровень ФА у больных РА составил  $765,67 \pm 120,67$  мкг/мл, что достоверно ниже показателей доноров –  $812,95 \pm 76,21$  мкг/мл ( $t = -2,03$ ;  $p = 0,0437$ ). Средний уровень ФА был статистически ниже показателя условно здоровых лиц среди пациентов позитивных по ревматоидному фактору, антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, с умеренной и высокой степенями активности, поздней клинической стадией, III и IV рентгеновской стадией, II, III и IV функциональными классами, эрозиями суставов, внесуставными проявлениями и осложнениями заболеваниями. При внутрigrupповом анализе (отношение шанса и скорректированное отношение шанса) у пациентов с пониженным уровнем ФА (менее 653,55 мкг/мл) в 14 раз выше шанс позитивности по АЦЦП (после коррекции – в 6 раз), в 1,86 раз выше активность заболевания (после коррекции – в 2,39 раз), в 6,6 раз выше шанс наличия IV рентгеновской стадии (после коррекции достоверность не значима) и в 29 раз выше шанс наличия осложнений (после коррекции – в 46 раз).

**Заключение.** По данным нашего исследования, для пациентов с РА характерно снижение сывороточного уровня ФА. При определении концентрации данного гепатокина менее 653,55 мкг/мл можно предполагать в 2,39 раз выше шанс более высокой активности заболевания и в 46 раз выше шанс наличия осложненного течения РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, фетуин-А, цитокин, гепатокин.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Папичев ЕВ, Заводовский БВ, Сивордова ЛЕ, Ахвердян ЮР, Полякова ЮВ. Ассоциация сывороточного уровня фетуина-А с показателями активности и тяжестью течения ревматоидного артрита. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(2):29-34. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-29-34

## Investigation of clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis depending on the level of serum fetuin-A

E. V. Papichev, B. V. Zavodovsky, L. E. Sivordova, Y. R. Akhverdyan, J. V. Polyakova

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovsky, Volgograd 400138, Russian Federation

**Aim of the study.** To study the association between the serum FA in patients with RA and separate clinical and laboratory manifestations of the disease.

**Material and methods.** A total of 140 subjects were enrolled in the study. Among them, 110 were RA patients and 30 were conventionally healthy subjects. The level of serum FA was measured in both groups. All patients underwent complete clinical and laboratory examination and X-ray imaging of the impaired joints.

**Results.** The level of normal FA in healthy subjects calculated as  $M \pm 2\sigma$  totalled 653.55-972.19  $\mu\text{g/ml}$ . The mean level of FA in RA patients was  $765.67 \pm 120.67 \mu\text{g/ml}$ , which is statistically lower than that in the donors:  $812.95 \pm 76.21 \mu\text{g/ml}$  ( $t = -2.03$ ;  $p = 0.0437$ ). The mean FA level in conventionally healthy patients was statistically higher than the same index in RA-factor positive patients with cyclic citrullinated peptide antibodies, moderate and high activity, late clinical stage, X-ray stages III and IV, functional classes II, III and IV, joint erosion, abarticular manifestations and the presence of complicating diseases. Intra-group analysis (odds ratio and adjusted odd ratio) showed the patients with lower FA level (below 653.55  $\mu\text{g/ml}$ ) to have a 14-fold higher possibility of CCP antibodies positivity (6-fold after adjustment), 1.86-fold higher disease activity (2.39-fold after adjustment), 6.6-fold higher probability of X-ray stage IV (with no statistical significance after adjustment) and 29-fold higher chance of presence of complications (46-fold after adjustment).

**Conclusion.** According to the data obtained in our study, lowering of the serum FA level is characteristic to RA patients. The hepatokine concentration below 653.55  $\mu\text{g/ml}$  may suggest 2.39-fold higher chance of higher disease activity and 46-fold higher probability of complicated RA progression.

**Key words:** rheumatoid arthritis, fetuin-A, cytokine, hepatokine.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Papichev EV, Zavodovsky BV, Sivordova LE, Akhverdyan YR, Polyakova JV. Investigation of clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis depending on the level of serum fetuin-A. *Siberian Medical Review.* 2021; (2):29-34. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-29-34

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – прогрессирующее системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся специфическим поражением мелких суставов кистей и высоким процентом инвалидизации пациентов. Несмотря на значительные достижения медицины в диагностике и терапии РА, проблема своевременного выявления осложнений и выбора оптимальных методов дообследования остается актуальной. Для решения данного вопроса в последние десятилетия идет поиск биологически активных веществ (цитокинов), которые могут быть ассоциированы с клиническими, инструментальными или лабораторными проявлениями РА и использованы для разработки новых лекарственных препаратов. Так, в обзоре А. А. Новикова от 2010 г. приводится перечень основных цитокинов, которые ассоциированы с патогенезом РА, а препараты, которые блокируют патологические эффекты данных веществ используются в клинической практике врачей-ревматологов (ингибиторы ФНО- $\alpha$ , блокаторы рецепторов ИЛ-6 и др.) [1].

В последнее десятилетие пристальное внимание уделяется тканевым цитокинам (адипокинам, гепатокинам, миокинам), которые обладают широким спектром биологических эффектов и могут быть связаны как с развитием, так и прогрессированием ревматических заболеваний. Часть из них (висфатин и несфатин-1) демонстрируют провоспалительные свойства (стимуляция синтеза ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ) [2] и характеристики позитивных белков острой фазы. Другие же (адипонектин, фетуин-А (ФА)) хоть и разнонаправленно коррелируют с сывороточным уровнем основных провоспалительных цитокинов, относятся к противовоспалительным веществам [3, 4]. Так, предполагается ассоциация сывороточного уровня висфатина с деструкцией суставов и прогрессированием ревматоидного артрита [5], несфатина-1 и адипонектина – с активностью ревматоидного артрита [6, 7].

Взаимосвязь ФА и воспалительных процессов в организме была продемонстрирована в работе S. Mukhopadhyay et al. от 2014 г. [8], где на основании обзора литературы подчеркивалась плейотропность молекулы с наличием как провоспалительных свойств, в частности, вклад в развитие инсулинорезистентности, так и противовоспалительных – повышение выживаемости в экспериментальных условиях летальной эндотоксемии, ишемического повреждения головного мозга и остановка каррагинан-индуцированного отека лап у крыс.

В настоящий момент есть ряд работ, где была продемонстрирована взаимосвязь между ФА и воспалительными заболеваниями суставов. Так, S. Ozturk в 2014 году выявили обратную корреляционную взаимосвязь между ФА и показателями активности

псориазического артрита и тяжестью кожного процесса (composite psoriasis disease activity index (CPDAI), psoriasis area and severity index (PASI), уровнем высокочувствительного СРБ (вчСРБ) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ)) [9]. К. Inoue et al. также выявили обратную корреляционную взаимосвязь между ФА и СРБ, СОЭ у пациентов с РА [10]. В 2007 году Н. Sato et al. указали, что уровень ФА в крови больных РА ниже, чем в группе условно здоровых лиц [11]. Также ими была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между изучаемым гликопротеином и такими острофазовыми показателями, как СРБ и СОЭ.

Таким образом, представляет интерес изучение клинико-лабораторных проявлений РА в зависимости от сывороточного уровня ФА, что может способствовать совершенствованию методов диагностики и терапии данного заболевания.

## Материал и методы

В исследование было включено 110 пациентов с диагнозом РА, верифицированным на основании критериев ACR/EULAR 2010 и 30 условно здоровых лиц. Обе группы были сопоставимы по возрасту (медиана возраста пациентов с РА – 56 [47-63] лет, медиана возраста в группе сравнения – 53 [44-57] лет,  $p = 0,08$ ) и полу ( $p = 0,11$ ). Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, обследовались однократно при обращении на амбулаторный прием или поступлении в стационар. Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, физикальное исследование, лабораторные и инструментальные исследования. Комплекс лабораторных тестов включал общеклинический анализ крови и мочи, глюкоза, вчСРБ в сыворотке крови (BIOMERICA (США, Cat. № 7033)), а также общепринятые иммунологические показатели – ревматоидный фактор (РФ, Cat. № 11.01), антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) (ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРГ, Cat. № ORG 301)). Всем больным проводилась рентгенография пораженных суставов. Уровень ФА в сыворотке крови определялся «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест систем (Human Fetuin-A ELISA Biovender Cat № 191-0371) однократно.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А. Б. Зборовского» от 03.10.2017 г., протокол № 2.

У 22 пациентов имелись внесуставные проявления РА: ревматоидные узелки – у 15 пациентов (13,6 %), генерализованная амиотрофия – 11 (10 %), лимфаденопатия – 8 (7,27 %), кожный васкулит – 3 (2,72 %), интерстициальное поражение легких – 1 (0,9 %).

У 59 пациентов (53,6 %) были выявлены следующие осложнения РА: генерализованный остеопороз –

у 52 пациентов (47,2 %), вторичный остеоартроз – у 21 (19 %), анемия хронического воспалительного заболевания – у 23 (20,9 %), аваскулярный некроз одной из головок бедренных костей – 2 (1,8 %).

Все больные получали медикаментозную терапию по поводу РА. 98 пациентов (89,1 %) получали базисную терапию: 58 – метотрексат, 9 – лефлуномид, 9 – сульфасалазин, 22 – гидроксихлорохин, 4 – генно-инженерную биологическую терапию (2 получало ритуксимаб, 2 – инфликсимаб). 77 пациентов (70 %) получали ГК (из них, 31 пациент – периодически периартикулярно и внутрисуставно, 45 человек – перорально), 33 (30 %) – никогда не принимали ГК. 83 пациента периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты. С использованием *post-hoc* анализа статистически достоверных различий среднего уровня ФА в зависимости от проводимой терапии выявлено не было.

Статистическая обработка производилась с использованием программы SPSS Statistics 22.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате  $M \pm \text{std.dev.}$ , ненормальному –  $Me (Q1-Q3)$ . Для анализа достоверности различий показателей подверженных нормальному распределению использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, если хотя бы один из показателей подвержен ненормальному распределению – *U*-критерий Манна-Уитни. Проведен анализ множественной логистической регрессии. Применялась процедура пошагового прямого поиска. Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95 % ДИ).

### Результаты и обсуждение

Нами была проведена оценка уровня ФА в группе больных РА и здоровых доноров. Уровень нормального значения ФА у здоровых лиц, рассчитываемый как  $M \pm 2\sigma$ , составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл. Зависимости уровня ФА от пола, возраста и ИМТ выявлено не было. Мы объединили группы пациентов с нормальным и повышенным уровнем ФА в одну, так как по данным других авторов его высокие показатели не имели клинического значения. Средний уровень ФА у больных РА составил  $765,67 \pm 120,67$  мкг/мл, что достоверно ниже показателей доноров –  $812,95 \pm 76,21$  мкг/мл ( $t = -2,03$ ;  $p = 0,0437$ ).

Мы исследовали различие уровня ФА в сыворотке крови между условно здоровыми лицами и больными РА в зависимости от его клинических проявлений. Статистически достоверное снижение уровня ФА наблюдалось у больных РА, имеющих следующий фенотип заболевания:

Позитивность по АЦЦП ( $732,3 \pm 118,16$  мкг/мл;  $p < 0,0001$ ).

Позитивность по РФ ( $757,08 \pm 118,82$  мкг/мл;  $p = 0,021$ ).

Умеренная ( $742,37 \pm 98,85$  мкг/мл;  $p = 0,002$ ) и высокая ( $663,9 \pm 123,7$  мкг/мл;  $p < 0,0001$ ) степени активности заболевания.

Поздняя клиническая стадия ( $757,19 \pm 121,58$  мкг/мл;  $p = 0,032$ ).

Наличие эрозий ( $747,42 \pm 113,6$ ;  $p = 0,0051$ ).

III ( $751,47 \pm 121,28$  мкг/мл;  $p = 0,012$ ) и IV ( $659,72 \pm 70,61$  мкг/мл;  $p < 0,0001$ ) рентгеновские стадии.

II ( $760,27 \pm 126,64$  мкг/мл;  $p = 0,026$ ), III ( $705,76 \pm 89,3$  мкг/мл;  $p < 0,0001$ ) и IV ( $630,67 \pm 55,02$  мкг/мл;  $p = 0,0049$ ) функциональные классы.

Наличие внесуставных проявлений ( $724,1 \pm 97,77$  мкг/мл;  $p = 0,0053$ ).

Наличие осложнений ( $733,16 \pm 133,8$  мкг/мл;  $p = 0,0013$ ).

Для изучения клинико-патогенетического значения определения уровня ФА у пациентов с РА, мы разделили пациентов на 2 группы, в каждой из которых изучались клинические и лабораторные проявления РА. Первая группа ( $n=23$ ) – пациенты с низким уровнем ФА (менее 653,55 мкг/мл, ДИ 95 %), вторая ( $n=87$ ) – с показателями, соответствующими рассчитанным пределам нормы (более 653,55 мкг/мл, ДИ 95 %). Мы изучили уровень ФА в зависимости от клинической картины заболевания и показателей лабораторных методов исследований. Данные представлены в таблице.

Для уточнения значимости выявленных закономерностей был проведен внутригрупповой анализ, где были изучены отношение шансов и скорректированное отношение шансов (на основании анализа активности заболевания, наличия АЦЦП, осложнений и рентгеновской стадии). Для пациентов с пониженным уровнем ФА в 14 раз выше шанс позитивности по АЦЦП (после коррекции – в 6 раз), в 1,86 раз выше активность заболевания (после коррекции – в 2,39 раз), в 6,6 раз выше шанс наличия IV рентгеновской стадии (после коррекции достоверность не значима) и в 29 раз выше шанс наличия осложнений (после коррекции – в 46 раз).

В данной работе была продемонстрирована взаимосвязь сниженного уровня ФА с агрессивностью и длительностью РА. Межгрупповой анализ позволил предположить вероятный профиль пациента в зависимости от среднего уровня изучаемого гликопротеина: сывороточный уровень ФА был статистически ниже при наличии у пациентов РФ, АЦЦП, внесуставных проявлений и осложнений, более высокой степени активности заболевания, больших рентгеновской стадии и функциональном классе РА.

Таблица

**Клинические проявления РА в зависимости от сывороточного уровня ФА**

Table

**Clinical manifestations of RA depending on the level of serum FA**

Клинические проявления	С пониженным уровнем ФА (n=23), n (%)	С нормальным уровнем ФА (n=87), n (%)	ОШ (95% ДИ)	Значение p	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	Значение p
Наличие РФ						
РФ (+)	18 (78,26 %)	67 (77,01 %)	1,07 (0,34-3,30)	0,89		
РФ (-)	5 (21,74 %)	20 (22,99 %)				
Наличие АЦЦП						
АЦЦП (+)	22 (95,65 %)	52 (58,62 %)	14,81 (1,91-114,95)	0,01	6,11 (0,65-57,42)	0,087
АЦЦП (-)	1 (4,35 %)	35 (41,38 %)				
Клиническая стадия заболевания						
Очень ранняя	0 (0 %)	0 (0 %)	1,55 (0,76-3,13)	0,21		
Ранняя	1 (4,35 %)	15 (17,24 %)				
Развернутая	9 (39,13 %)	30 (34,48 %)				
Поздняя	13 (56,52 %)	42 (48,28 %)				
Активность заболевания						
Активность по DAS28, Me (Q1-Q3)	4,22 (3,3-5,1)	3,51 (2,66-4,27)	1,86 (1,17-2,96)	0,009	2,39 (1,21-4,69)	0,011
Наличие внесуставных проявлений						
Суставная форма; Внесуставные проявления	18 (78,26 %) 5 (21,74 %)	70 (80,46 %) 17 (19,54 %)	1,14 (0,36-3,56)	0,81		
Рентгеновская стадия						
Стадия I	0 (0 %)	10 (11,49 %)	-	-	-	-
Стадия II	4 (17,39 %)	33 (37,93 %)	-	-	-	-
Стадия III	15 (65,22 %)	39 (44,83 %)	3,17 (0,95-10,49)	0,059	2,27 (0,52-9,85)	0,27
Стадия IV	4 (17,39 %)	5 (5,75 %)	6,6 (1,23-35,23)	0,027	2,18 (0,27-17,68)	0,465
Функциональный класс						
I	0 (0 %)	26 (29,89 %)	-	-	-	-
II	15 (65,22 %)	47 (54,02 %)	-	-	-	-
III	6 (26,09 %)	13 (14,94 %)	1,44 (0,46-4,47)	0,522		
IV	2 (8,7 %)	1 (1,15 %)	6,26 (0,53-74,07)	0,145		
Наличие суставных эрозий						
Эрозивный	21 (91,3 %)	66 (75,86 %)	3,34 (0,71-15,71)	0,08		
Неэрозивный	2 (8,7 %)	21 (24,14 %)				
Наличие осложнений						
Без осложнений	1 (4,35 %)	50 (57,47 %)	29,73 (3,83-230,61)	0,001	46,24 (4,86-439,71)	0,001
С осложнениями	22 (95,65 %)	37 (42,53 %)				

РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; ФА – фетуин-А; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов. Скорректированное ОШ рассчитывалось для активности заболевания, рентгеновской стадии (исключена I), наличия АЦЦП и осложнений.

Внутригрупповой анализ с расчетом отношения шансов показал, что при определении сывороточного уровня ФА менее 653,55 мкг/мл у пациента в несколько раз выше шанс наличия АЦЦП, IV рентгеновской стадии, осложнений и более высокой степени активности РА. Использование скорректированного отношения шансов подчеркнуло взаимосвязь со степенью активности и наличием осложнений данного заболевания.

Согласно данным литературы, полученные результаты могут быть интерпретированы как проявление у ФА свойств негативного белка острой фазы.

При наличии у пациента высокого уровня провоспалительных цитокинов, что ассоциировано с большей степенью активности заболевания, происходит укорочение длины цепей белков семейства С/ЕВР, что снижает скорость транскрипции иРНК изучаемого гликопротеина и, как результат, уменьшению его сывороточной концентрации [12]. С другой стороны, выступая опсоином для спермина [13] ФА может способствовать ингибированию посттрансляционного синтеза ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, что приводит к прерыванию процессов аутоактивации макрофагов и, как следствие, остановке иммунного ответа. Более

того предполагается, что он может способствовать деградации молекулы НМGB1 по аутофаго-зависимому механизму, либо усиливать макрофаг-регулируемое разрушение и удаление апоптозных нейтрофилов, чем предупреждает вторичный некроз с пассивным высвобождением повреждающих молекул (протеаз, свободных радикалов, НМGB1 и др.) [14, 15].

Таким образом, ФА – многофункциональный гликопротеин, дальнейшее изучение которого может способствовать совершенствованию методов диагностики и лечения РА.

### Заключение

По данным нашего исследования, для пациентов с РА характерно снижение сывороточного уровня ФА. При определении концентрации данного гликопротеина менее 653,55 мкг/мл можно предполагать наличие высокой степени активности заболевания и осложненное течение РА.

### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

### Литература / References

- Новиков АА, Александрова ЕН, Диатропова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):71-82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatropova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82. (In Russian)] DOI: 14412/1995-4484-2010-1420
- Polyakova YuV, Zavodovsky BV, Sivordova LE, Akhverdyan YuR, Zborovskaya IA. Visfatin and Rheumatoid Arthritis: Pathogenetic Implications and Clinical Utility. *Current Rheumatology Reviews*. 2020;16(3):224-239. DOI: 10.2174/1573397115666190409112621
- Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Горбунова ЮН. Адипоцитокينات при раннем ревматоидном артрите: взаимосвязь с про- и противовоспалительными маркерами. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):697-702. [Kondrat'eva LV, Popkova TV, Gorbunova YuN. Adipocytokines in early rheumatoid arthritis: relationship with pro- and anti-inflammatory markers. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):697-702. (In Russian)] DOI: 14412/1995-4484-2018-697-702
- Pappa E, Perrea DS, Pneumaticos S, Nikolaou VS. Role of fetuin A in the diagnosis and treatment of joint arthritis. *World Journal of Orthopedics*. 2017;8(6):461-464. DOI: 10.5312/wjo.v8.i6.461
- Lee YH, Bae SC. Circulating adiponectin and visfatin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: A meta-*International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(3):664-672. DOI: 10.1111/1756-185X.13038
- Kvividze TZ, Zavodovsky BV, Akhverdyan YuR, Sivordova LE, Polyakova YuV, Lavrova DP, Yakovlev AT. Elevated nesfatin-1 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(2):1762. DOI: 1136/annrheumdis-2018-eular.4459
- Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, Hasunuma T, Kawai S. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Internal Medicine*. 2011;50(4):269-75. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4306
- Mukhopadhyay S, Mondal S, Kumar M, Dutta D. Proinflammatory and anti-inflammatory attributes of fetuin-a: a novel hepatokine modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic *Endocrine Practice*. 2014;20(12):1345-51. DOI: 10.4158/ep14421.ra
- Ozturk S, Keser M, Kozaci D, Cetin P, Gunay N, Onen F, Akkoc N, Sari I. Fetuin-A and its association with disease activity in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(suppl.2):207. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4473
- Inoue K, Ikeda Y, Yamanaka S, Kumon Y, Ohkubo S, Morita T, Suehiro T, Hashimoto K. Serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2008;9(1):233. DOI: 10.1016/S1567-5688(08)70930-9
- Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F, Gao P, Yamashita Y. Decreased levels of circulating  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A (AHS) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Internal Medicine*. 2007;37(20):1685-1691. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6269
- Gangneux C, Daveau M, Hiron M, Derambure C, Papaconstantinou J, Salier J-P. The inflammation-induced down-regulation of plasma Fetuin-A (alpha2HS-Glycoprotein) in liver results from the loss of interaction between long C/EBP isoforms at two neighboring binding sites. *Nucleic Acids Research* 2003;(31):5957-70. DOI: 1093/nar/gkg788
- Wang H, Zhang M, Bianchi M, Sherry B, Sama A, Tracey K J. Fetuin (alpha2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage-deactivating molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95(24):14429-34. DOI: 10.1073/pnas.95.24.14429
- Jersmann HP, Dransfield I, Hart S P. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macrophagocytosis by human macrophages. *Clinical Science*. 2003;105(3):273-278. DOI: 10.1042/CS
- Lord J M. A physiological role for alpha2-HS glycoprotein: stimulation of macrophage uptake of apoptotic cells. *Clinical Science* 2003;105(3):267-268. DOI: 10.1042/CS20030177

## Сведения об авторах

Папичев Евгений Васильевич, младший научный сотрудник, научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел.: +79880217880; e-mail: E\_papichev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>

Заводовский Борис Валерьевич, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, профессор, д.м.н., научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел.: +78442789098; e-mail: pebma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>

Сивордова Лариса Евгеньевна, ведущий научный сотрудник, к.м.н., научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел.: +78442789098; e-mail: seeword@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Ахвердян Юрий Рубенович, старший научный сотрудник, к.м.н., научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел.: +7-8442-78-90-98; e-mail: doctor\_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>

Полякова Юлия Васильевна, научный сотрудник, к.м.н., научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского; адрес: Российская Федерация, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2; тел.: +78442789098; e-mail: jpolyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

## Author information

Evgeniy V. Papichev, junior researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +79880217880; e-mail: E\_papichev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>

Boris V. Zavadovsky, head of the laboratory for treatment and prevention of joint diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +78442789098; e-mail: pebma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>

Larisa E. Sivordova, leading researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +78442789098; e-mail: seeword@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Yuri R. Akhverdyan, senior researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +78442789098; e-mail: doctor\_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>

Julia V. Polyakova, researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovsky; Address: 76, Zemlyachki Str., Volgograd, Russian Federation 400138; Phone: +78442789098; e-mail: jpolyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

Дата поступления: 12.03.2021

Дата рецензирования: 30.03.2021

Принята к печати: 31.03.2021

Received 12 March 2021

Revision Received 30 March 2021

Accepted 31 March 2021