

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

УДК 616.72

DOI: 10.20333/25000136-2021-4-60-65

Прогнозирование тяжести остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом путем определения уровня фетуина-А

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

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

Цель исследования. Изучение зависимости тяжести течения остеопороза от уровня фетуина-А с целью прогнозирования тяжести течения остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом.

Материал и методы. Мы обследовали 110 пациентов с диагнозом ревматоидный артрит (средний возраст 54,2+11,97 лет). Диагноз ставился на основании критериев (ACR/EULAR) 2010 г. В качестве контрольной группы обследовали 30 условно здоровых лиц. Определение минеральной плотности костной ткани проводилось с использованием DXA (денситометр Lunar DPX-NT GE). Уровень фетуина-А определялся непрямой иммуноферментным методом (тест-система HumanFetuin-A ELISA).

Результаты. Средний уровень фетуина-А в сыворотке крови здоровых лиц, составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл. Нами были выделены 2 группы пациентов с ревматоидным артритом: с уровнем фетуина-А сыворотки крови < 653,55 мкг/мл (23 пациента) и нормальными значениями фетуина-А – 653,55 мкг/мл и выше (87 пациентов). Пониженный уровень фетуина-А был выявлен у 20 пациентов (87 %) в группе больных остеопорозом и только у 3 (13 %) пациентов с РА, не страдающих остеопорозом ($p < 0,001$). Остеопоротические переломы были диагностированы у 12 (14 %) больных группы пациентов с нормальным уровнем фетуина-А и отсутствовали у 75 (86 %) пациентов ($p < 0,001$). Кроме того, у больных ревматоидным артритом со сниженным уровнем фетуина-А средние значения минеральной плотности костной ткани в области шейки бедра, позвоночника, Total были достоверно ниже ($p < 0,001$). Для определения диагностической точности лабораторных тестов использовалась характеристическая кривая (ROC кривая). Значение площади под ROC-кривой составило 0,663, точка cut-off соответствует уровню фетуина-А равному 660,3 мкг/мл. Данному значению соответствует специфичность 84,72 %, чувствительность 47,37 %.

Заключение. Нами были выявлены статистически значимые корреляции между уровнем фетуина-А сыворотки крови больных ревматоидным артритом, частотой развития остеопороза и его осложнений ($p < 0,001$). Лабораторное определение фетуина-А для прогнозирования тяжести течения остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом обладает хорошим качеством и может рекомендоваться для использования в клинической практике.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, низкоэнергетический перелом, фетуин-А, цитокин, гепатокин.

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

Для цитирования: Ахвердян ЮР, Папичев ЕВ, Заводовский БВ, Полякова ЮВ, Сивордова Л. Е. Прогнозирование тяжести остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом путем определения уровня фетуина-А. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(4):60-65. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-60-65

Prediction of osteoporosis severity in patients with rheumatoid arthritis via evaluation of the fetuin-A level

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

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd 400138, Russian Federation

Aim of study. To investigate the level of dependence of osteoporosis (OP) progression severity on the level of fetuin-A (FA) in order to predict the OP progression severity in RA patients.

Material and methods. We have examined a total of 110 RA patients (mean age 54.2+11.97). The diagnosis was established based on ACR/EULAR criteria 2010. A total of 30 conventionally healthy subjects were enrolled serving as a control group. Evaluation of bone mineral density (BMD) was performed using DXA (Lunar DPX-NT GE densitometer). The FA level was determined through indirect enzyme-linked immunoassay (Human Fetuin-A ELISA test-system).

Results. Mean serum FA in healthy subjects amounted to 653.55-972.19 µg/ml. We formed 2 groups of RA patients: with blood serum FA levels <653.55 µg/ml (23 patients) and with normal FA values: 653.55 µg/ml or higher (87 patients). A lowered FA level was revealed in 20 (86.96 %) subjects in the group of OP patients and only in 3 (13.04 %) patients with RA without OP ($p < 0.001$). Osteoporotic bone fractures were diagnosed in 12 (13.79 %) patients in the group with normal FA levels and were absent in 75 (86.21 %) patients ($p < 0.001$). Apart from that, RA patients with lowered FA had reliably lower mean BMD in the area of femoral neck and vertebral column as well as lower BMD total value ($p < 0.001$). In order to determine the diagnostic accuracy of laboratory tests, the characteristic curve (ROC curve) was applied. The area under the ROC-curve was 0.663 with the cut-off point matching the FA level of 660.3 µg/ml. This value corresponds with 84.72 % specificity and 47.37 % sensitivity.

Conclusion. We have revealed reliable correlations between the serum FA level in RA patients, the frequency of OP development, osteoporotic bone fractures and BMD values ($p < 0.001$). Laboratory evaluation of FA for OP progression severity prediction for RA patients has good quality with the specificity of 84.72 % and the sensitivity of 47.37 %.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, low-impact fracture, 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: Akhverdyan YR, Papichev EV, Zavadovsky BV, Polyakova YV, Seewordova LE. Prediction of osteoporosis severity in patients with rheumatoid arthritis via evaluation of the fetuin-A level. *Siberian Medical Review*.2021;(4):60-65. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-60-65

Введение

Актуальность проблемы остеопороза (ОП) обусловлена как высокой распространенностью заболевания, так и тяжестью осложнений [1]. За последние 15-20 лет, несмотря на очевидные успехи в области диагностики и терапии, продолжается неуклонный рост частоты осложнений (в том числе низкоэнергетических переломов), приводящих к огромным экономическим потерям и социальным последствиям [2]. Учитывая ряд объективных сложностей (недостаточную информированность врачей общей практики об особенностях заболевания, малосимптомное течение, необходимость длительного дорогостоящего лечения) крайне актуально создание алгоритмов диагностики и ведения пациентов с ОП [3, 4].

Согласно общепринятым клиническим рекомендациям, всем женщинам в менопаузе и мужчинам старше 50 лет с диагностированным ОП, проводится оценка индивидуальной 10-летней вероятности развития переломов (FRAX). Также рекомендовано измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничных позвонках и бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Однако, методика FRAX неприменима у детей и в молодом возрасте, а также у лиц, принимающих препараты для лечения ОП. Кроме того, алгоритм FRAX требует определенного уровня клинического мышления [5, 6, 7].

Общеизвестно, что ОП достаточно часто развивается на фоне ревматоидного артрита (РА) и способствует ранней инвалидизации пациентов. Следовательно, у больных РА проблема своевременной диагностики и терапии ОП требует более раннего терапевтического вмешательства [8].

Таким образом, диагностика ОП, особенно у больных ОП на фоне РА, нуждается в поиске дополнительных маркеров и алгоритмов, с учетом индивидуального подхода, позволяющих оптимизировать диагностику данной патологии.

Фетуин-А (ФеА, по международной номенклатуре альфа2-гликопротеин Херемана-Шмида, асиалофетуин) – вещество из группы гепатокинов, обладающее рядом системных эффектов. Являясь отрицательным белком острофазового ответа, ФеА оказывает выраженное влияние на иммуновоспалительные процессы. Концентрация ФеА отрицательно коррелирует с уровнями ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и γ -ИФН. Основное воздействие ФеА на костный метаболизм осуществляется путем связывания кальция и белков

семейства TGF- β [9]. Известно, что в развитие костной ткани и костное ремоделирование вовлечено большое количество растворимых факторов (гормонов и цитокинов). Основным вклад в данный процесс вносят белки TGF- β , в частности TGF- β и костный морфогенетический белок (BMP). Разнообразные эффекты изоформ TGF- β осуществляются путем связывания с рецепторами T β RI и T β RII. Молекула ФеА блокирует TGF- β и BMD, за счет наличия идентичного с T β RII сайта. Известно, что эффект зависит от концентрации TGF- β (при нормальной концентрации происходит дифференциация костной ткани, а при высокая приводит к замедлению минерализации). Таким образом, в основе адекватного остеогенеза лежит достаточно сложный и динамичный баланс между уровнями ФеА и TGF- β [10]. Можно предположить, что определение уровня ФеА в крови пациентов с РА может повысить эффективность диагностики ОП у пациентов с РА.

Целью данного исследования было выявление возможной ассоциации тяжести течения ОП от уровня ФеА сыворотки крови, а также изучение диагностической ценности лабораторного определения ФеА сыворотки крови с целью прогнозирования тяжести течения ОП у пациентов с РА.

Материал и методы

Нами было обследовано 110 пациентов с диагнозом РА в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст 54,2 \pm 11,97 лет). Диагноз ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Критериями исключения были: наличие онкологических заболевания, почечная недостаточность, цирроз печени, повышение уровня печеночных ферментов более 3-х норм, сахарный диабет, недавние перенесенные оперативные вмешательства (до 3 месяцев). По степени активности РА, пациенты распределились следующим образом: с активностью 0 (DAS28<2,6) был 21 пациент (19%), с низкой степенью активности I (2,6<DAS28<3,2) было 27 человек (25%), со средней степенью активности II (DAS28 \geq 3,2-5,1) – 54 больных (49%), с высокой степенью активности III (DAS28>5,1) было 8 пациентов (7%).

Группу сравнения составили 30 условно здоровых добровольцев (средний возраст 49,7 \pm 9,38 лет).

Определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилось у всех пациентов с РА и в группе контроля с использованием DXA (денситометр Lunar DPX-NT GE). Исследование проводилось

в поясничном отделе позвоночника (фронтальная проекция), проксимальных отделах обеих бедренных костей, Total. Диагноз ОП ставился на основании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике ОП [2].

Уровень ФеА определялся непрямым иммуноферментным методом (тест-система HumanFetuin-A ELISA, BioVendor, Чехия) на базе клинично-диагностической лаборатории ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А. Б. Зборовского».

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А. Б. Зборовского» от 19.03.2018 г., протокол № 1.

Статистическая обработка данных производилась и использованием пакета программ «Statistica 10.0». Все количественные показатели были оценены на нормальность распределения методом Колмогорова-Смирнова и оценкой коэффициента вариации. Все параметрические показатели представлены в формате $M \pm \text{std.dev.}$ Для выявления взаимосвязи между категориальными переменными использовали критерий хи-квадрат. Внутригрупповой анализ проведен с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). При анализе ROC- кривых рассчитали площади под кривыми и выбрали новые точки принятия диагностического решения, а также чувствительность и специфичность для каждой отсечной точки данных. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний уровень ФеА в сыворотке крови здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл.

Все пациенты с РА были разделены в зависимости от уровня ФеА в сыворотке крови на 2 группы: с низкими значениями ФеА < 653,55 мкг/мл (23 пациента) и нормальными значениями – 653,55 мкг/мл и выше (87 пациентов).

Пониженный уровень ФеА был выявлен у 20 пациентов (87 %) в группе больных ОП и только у 3 (13 %) пациентов с РА, не страдающих ОП ($p < 0,001$, табл. 1). Можно сделать вывод, что ОП у пациентов с РА при пониженной концентрации ФеА в сыворотке крови встречается статистически достоверно чаще.

В группе пациентов с нормальным уровнем ФеА остеопоретические переломы были у 12 (14 %) больных и отсутствовали у 75 (86 %) пациентов ($p < 0,001$, табл. 1). Таким образом, у пациентов с РА, с нормальным уровнем ФеА в сыворотке крови остеопоретические переломы встречаются статистически значимо реже.

Также нами была выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем ФеА и МПКТ (табл. 2). В группе пациентов со сниженным

Таблица 1

Частота наличия ОП и остеопоретических переломов в зависимости от уровня ФеА

Table 1

The frequency of OP and osteoporotic bone fractures depending on the FA level

Показатель	Пациенты с нормальным уровнем ФеА (n=87)	Пациенты с низким уровнем ФеА (n=23)	Статистическая значимость, p
ОП выявлен ОП отсутствует	32 (37 %) 55 (63 %)	20 (87 %) 3 (13 %)	<0,001 $\chi^2 = 18,373$
Переломы выявлены Переломы отсутствуют	12 (14 %) 75 (86 %)	12 (52 %) 11 (48 %)	<0,001 $\chi^2 = 13,539$

Таблица 2

Зависимость показателей МПКТ от уровня ФеА

Table 2

Dependence of BMD on the FA level

Показатель	Пациенты с нормальным уровнем ФеА (n=87)	Пациенты с низким уровнем ФеА (n=23)	Статистическая значимость, p
МПКТ (L1-L4)	1,064±0,017	0,905±0,025	<0,001 F = 18,604
МПКТ (Neck)	0,890±0,014	0,732±0,022	<0,001 F = 27,663
МПКТ (Total)	0,915±0,015	0,756±0,027	<0,001 F = 23,781

уровнем ФеА (23 человека) различия средних значений МПКТ в области шейки бедра, позвоночника, а также МПКТ Total были статистически значимы ($p < 0,001$). Полученные значения согласуются с литературными данными о влиянии сывороточной концентрации ФеА на значения МПКТ.

Учитывая вышеизложенные результаты, нами была изучена диагностическая ценность лабораторного определения ФеА сыворотки крови с целью прогнозирования тяжести ОП у пациентов с РА.

Для анализа диагностической точности лабораторных тестов использовалась характеристическая кривая (ROC кривая), метод оценки ROC-кривых – вычисление площади под кривой (AUC – Area Under Curve), которая изменяется от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста). Кривая для определения диагностической ценности ФеА в сыворотке крови представлена на рисунке. Данные о площади под кривыми, точках принятия диагностического решения (отсечных точках) представлены в таблице 3.

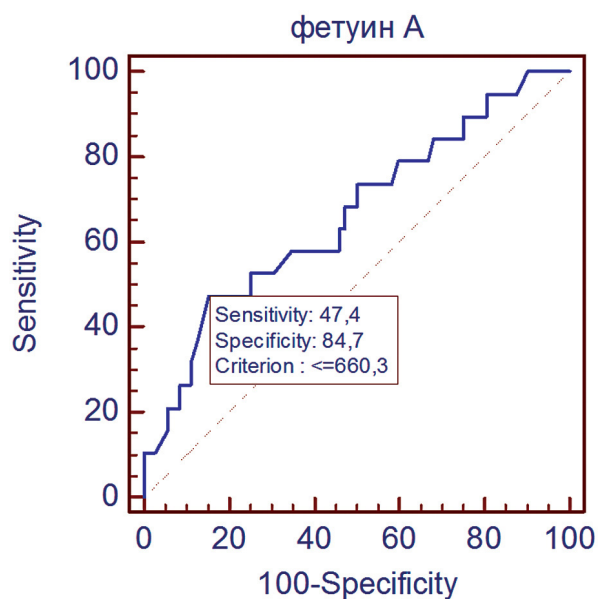


Рисунок. ROC-кривая, характеризующая диагностическую ценность определения ФеА в сыворотке крови для прогнозирования тяжести течения ОП у пациентов с РА.

Figure. ROC-curve characterising the diagnostic value of blood serum FA for prediction of OP progression severity in RA patients.

Таблица 3

**Основные описательные характеристики
ROC-кривой**

Table 3

**Main descriptive characteristics
of ROC-curve**

Площадь под кривой ROC (AUC)	0,663
Стандартная ошибка ^a	0,0740
95 % Доверительный интервал ^b	0,556-0,759
Z статистика	2,202
Уровень значимости P (Площадь = 0,5)	0,0276

Примечание: ^aDeLongetal., 1988[11]

^bБиномиальная точность

Note: ^aDeLongetal., 1988[11]

^bBinomial accuracy

На основании проделанных расчётов можно сделать вывод о том, что лабораторное определение ФеА для прогнозирования тяжести течения ОП у пациентов с РА обладает хорошим качеством, что подтверждает значение площади под ROC-кривой (0,663). При этом точкой, соответствующей оптимальному соотношению чувствительность/специфичность (точка cut-off), вычисленная с использованием теста Юдена, является значение ФеА равное 660,3 мкг/мл. Данному значению соответствует специфичность 84,72 %, а чувствительность 47,37 %.

Заключение

Нами были выявлены положительные корреляции между уровнем ФеА сыворотки крови больных РА и частотой развития ОП и остеопоретических переломов, а также значениями МПКТ ($p < 0,001$). Также было установлено, что диагностическая ценность определения уровня ФеА в сыворотке крови пациентов с РА с целью прогнозирования тяжести течения ОП имеет специфичность 84,72 % и чувствительность 47,37 %.

Данное исследование включало в себя достаточно небольшую выборку пациентов, поэтому результаты нуждаются в подтверждении фундаментальными исследованиями на большем количестве больных РА. Однако, для клинической практики полученные результаты вполне статистически значимы.

Данная методика позволяет прогнозировать развитие ОП (в том числе осложненного низкоэнергетическими переломами) у пациентов с РА на более ранних стадиях, а, следовательно, своевременно назначать адекватную медикаментозную терапию. Кроме того, она обладает значительной экономической эффективностью, поскольку не требует наличия дорогостоящего оборудования и может использоваться в рутинной практике большинства клинико-диагностических лабораторий.

Литература / References

1. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Белова КЮ, Гладкова ЕН, Евстигнеева ЛП, Ершова ОБ, Каронова ТЛ, Кочиш АЮ, Никитинская ОА, Скрипникова ИА, Торопцова НВ, Арамисова РМ. Остеопороз

в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155-168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, Gladkova EN, Evstigneeva LP, Ershova OB, Karonova TL, Kochish AYu, Nikitinskaya OA, Skripnikova IA, Toroptsova NV, Aramisova RM. Osteoporosis in russian federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155-168. (In Russian)] DOI:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168

2. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Торопцова НВ, Алексеева ЛИ, Бирюкова ЕВ, Гребенникова ТА, Дзеранова ЛК, Древалъ АВ, Загородный НВ, Ильин АВ, Крюкова ИВ, Лесняк ОМ, Мамедова ЕО, Никитинская ОА, Пигарова ЕА, Родионова СС, Скрипникова ИА, Тарбаева НВ, Фарба ЛЯ, Цориев ТТ, Чернова ТО, Юренева СВ, Якушевская ОВ, Дедов ИИ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392-426. [Melnicenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV, Grebennikova TA, Dzeranova LK, Dreval' AV, Zagorodniy NV, Il'yn AV, Kryukova IV, Lesnyak OM, Mamedova EO, Nikitinskaya OA, Pigarova EA, Rodionova SS, Skripnikova IA, Tarbaeva NV, Farba LYa, Tsoriev TT, Chernova TO, Yureneva SV, Yakushevskaya OV, Dedov II. Russian clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russian)] DOI: 10.14341/probl2017636392-42

3. Алексеева ЛИ, Баранова ИА, Белова КЮ, Ершова ОБ, Зазерская ИЕ, Зоткин ЕГ, Лесняк ОМ, Никитинская ОА, Рожинская ЛЯ, Скрипникова ИА, Смирнов АВ, Щеплягина ЛА Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2012. 23 с. [Alekseeva LI, Baranova IA, Belova KYu, Ershova OB, Zazerskaya IE, Zotkin EG, Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Rozhinskaya LYa, Skripnikova IA, Smirnov AV, Shcheplyagina LA. Clinical guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis. Yaroslavl: Litera; 2012. 23p. (In Russian)]

4. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Гребенникова ТА, Kanis JA, Пигарова ЕА, Родионова СС, Торопцова НВ, Никитинская ОА, Скрипникова ИА, Драпкина ОМ, Ершова ОБ, Бирюкова ЕВ, Лесняк ОМ, Цориев ТТ, Белова КЮ, Марченкова ЛА, Дзеранова ЛК, Древалъ АВ, Мамедова ЕО, Ткачева ОН, Дудинская ЕН, Никанкина ЛВ, Фарба ЛЯ, Чернова ТО, Юренева СВ, Якушевская ОВ, Илюхина ОБ, Крюкова ИВ, Тарбаева НВ, Петряйкин АВ, Загородный НВ,

Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4-21. [Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, Grebennikova TA, Kanis JA, Pigarova EA, Rodionova SS, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Skripnikova IA, Drapkina OM, Ershova OV, Biryukova EV, Lesnyak OM, Tsoriev TT, Belova KY, Marchenkova LA, Dzeranova LK, Dreval' AV, Mamedova EO, Tkacheva ON, Dudinskaya EN, Nikankina LV, Farba LY, Chernova TO, Yureneva SV, Yakushevskaya OV, Ilyukhina OB, Kryukova IV, Tarbaeva NV, Petryaykin AV, Zagorodniy NV, Mel'nicenko GA, Dedov II. Summary of the Draft Federal Clinical Guidelines for Osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):4-21. (In Russian)] DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo12373>

5. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie W, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown, R, Chapurlat, Elders P, Fujita Y, Glüer C, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco J, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis J. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(5):940-948. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>

6. Ganda K, Mitchell PJ, Seibel MJ. Chapter 3 – Models of Secondary Fracture Prevention: Systematic Review and Metaanalysis of Outcomes. Secondary Fracture Prevention. *An International Perspective*. 2019; 33-62.

7. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L, Silva J. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;(74):1958–67.

8. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):13-17. [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):13-17. (In Russian)] DOI:10.14412/1995-4484-2011-1454

9. Demetriou M, Binkert Ch, Sukhu B, Tenenbaum H, Dennis J. Fetuin/alpha2-HS Glycoprotein Is a Transforming Growth Factor-Beta Type II Receptor Mimic and Cytokine Antagonist. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;(271):12755-12761. DOI:10.1074/jbc.271.22.12755

10. Binkert C, Demetriou M, Sukhu B., Szweras Mi, Tenenbaum H, Dennis J. Regulation of osteogenesis by fetuin. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(40):28514-28520. DOI:10.1074/jbc.274.40.28514

11. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845.

Сведения об авторах

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший 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.: +7-8442789098; e-mail: doctor_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>

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, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе 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>

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., 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.: +78442789098; e-mail: jpolyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий 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.: +78442789098; e-mail: seeword@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Author information

Yuri R. Akhverdyan, Cand. Med. Sci., senior researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named aft er 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>

Evgeniy V. Papichev, junior researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named aft er 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, Dr. Med. Sci., Professor, head of the laboratory for treatment and prevention of joint diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named aft er 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>

Julia V. Polyakova, Cand. Med. Sci., researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named aft er 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>

Larisa E. Sivordova, Cand. Med. Sci., leading researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named aft er 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>

Дата поступления 19.05.2021

Дата рецензирования 11.06.2021

Принята к печати 21.06.2021

Received 19 May 2021

Revision Received 11 June 2021

Accepted 21 June 2021