

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ  
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕВМАТОЛОГИИ ИМЕНИ А. Б. ЗБОРОВСКОГО»

*На правах рукописи*

**ПАПИЧЕВ**  
**Евгений Васильевич**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ  
ФЕТУИНА-А У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор Б. В. Заводовский

Волгоград — 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДИАГНОСТИКЕ И МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА .....	10
1.1. Эпидемиология ревматоидного артрита .....	10
1.2. Современные представления об этиологии ревматоидного артрита .....	13
ГЛАВА 2. РОЛЬ ФЕТУИНА-А В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ .....	43
2.1. Фетуин-А: ген, структура и посттрансляционные изменения ...	43
2.2. Образование и регуляция уровня фетуина-А .....	45
2.3. Взаимосвязь фетуина-А с костным обменом и минерализацией ..	46
2.4. Фетуин-А и его роль в обмене веществ .....	50
2.5. Фетуин-А и воспаление .....	50
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ .....	56
ГЛАВА 4. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	64
4.1. Определение уровня фетуина-А в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа .....	64
4.2. Дополнительные методы лабораторной диагностики .....	65
4.3. Общеклинические методы исследования .....	69
4.4. Статистическая обработка полученных результатов .....	70

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	71
5.1. Концентрация фетуина-А у больных ревматоидным артритом и практически здоровых лиц .....	71
5.2. Взаимосвязь отдельных клинических и лабораторных показателей в зависимости от уровня фетуина-А у больных ревматоидным артритом .....	73
5.3. Взаимосвязь уровня фетуина-А в сыворотке крови и минеральной плотности костной ткани при ревматоидном артрите .....	75
5.4. Взаимосвязь между уровнем фетуина-А в сыворотке крови и маркерами, отражающими активность и скорость прогрессирования ревматоидного артрита .....	78
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	82
ВЫВОДЫ .....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	94

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) по заболеваемости занимают третье после болезней системы кровообращения и органов дыхания место. За период с 2010 по 2014 г. в Российской Федерации прослеживается рост их числа на 7% — с 13 613,8 до 14 512,8 на 100 тыс. населения [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2010 г., БКМС заняли 6–8% от общего количества лет, потерянных или проведенных с заболеваниями [211].

Одной из наиболее распространенных и социально значимых БКМС является ревматоидный артрит (РА). Его развитие ассоциируется с ранней инвалидизацией, что обуславливает высокую социально-экономическую значимость. На лечение больных данным заболеванием расходуются колоссальные средства [16], однако средняя продолжительность жизни при РА на 10–15 лет короче ожидаемой для соответствующей возрастной категории, а при развитии системного варианта заболевания пятилетняя выживаемость не превышает 50% [16]. Прогноз для жизни среди пациентов со значительной деструкцией суставов сравним с таковым у больных с атеросклеротическим поражением трех коронарных сосудов и у больных с IV стадией ходжкинской лимфомы.

По данным Ассоциации ревматологов России, пик заболеваемости РА приходится на наиболее трудоспособный возраст — 40–55 лет, и уже в течение первых 3–5 лет болезни у половины пациентов развивается стойкая нетрудоспособность [22]. Несмотря на успехи в лечении РА, его распространенность остается высокой, на уровне 1% в популяции, что в совокупности с высокой стоимостью терапии, выраженным снижением качества и продолжительности жизни формирует тяжелое бремя для мирового здравоохранения.

Патогенез РА представляет собой чрезвычайно сложный процесс, который в настоящее время до конца не изучен. Разнообразие генетических и средовых факторов влияет на развитие заболевания, приводя к активации врожденного,

приобретенного иммунитета и развитию системного воспалительного ответа [238], в связи с чем идет активный поиск биологически активных веществ, ассоциирующихся с РА. Известно, что провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [88] и ИЛ-6 [90]) определяются в высокой концентрации среди больных РА и положительно коррелируют с активностью воспалительного процесса [196]. Регуляторами активности провоспалительных цитокинов, в частности их влияния на активную лейкоцитарную инфильтрацию и высвобождение протеолитических ферментов, выступают остро-фазовые белки.

Остеопороз — системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, для которого характерно снижение массы костной ткани, нарушение ее микроархитектоники, в связи с чем снижается прочность кости и растут риски переломов [18]. В группе больных РА встречаемость остеопении/остеопороза составляет 60–80%, в зависимости от расы, индекса массы тела (ИМТ), количества потребляемого кальция с пищей, приема витамина Д, длительности и степени активности РА, функционального класса, стероидной и базисной противовоспалительной терапии и наличия менопаузы [236].

В последние годы идет активное изучение свойств фетуина-А (ФА) [230, 310]. ФА ( $\alpha$ 2-гликопротеин Херемана-Шмида) — это гепатокин, который проявляет свойства как позитивного, так и негативного белка острой фазы [230]. Он был открыт в 1944 г., однако его роль в физиологии человека начала активно изучаться лишь с недавних пор [205]. Синтез ФА происходит преимущественно в клетках печени, однако его наибольшая концентрация определяется в костном матриксе [258], в связи с чем большая часть исследований вещества касается его метаболических свойств [275], влияния на процессы кальцификации сосудов и на развитие остеопороза [258]. Так, было выяснено, что ФА за счет блокирования тирозинкиназы инсулинового рецептора и путем связывания с его  $\alpha$ -субъединицей способствует развитию инсулинорезистентности [209]. Вместе с тем пониженный уровень ФА ассоциируется с более низкой минеральной

плотностью костной ткани (МПКТ) у женщин в постменопаузальном периоде [258].

При исследовании уровня ФА на фоне воспаления были обнаружены противоречивые данные: при наличии инфекции, сепсиса, эндотоксемии, травмы, ишемического повреждения головного мозга, аутоиммунных нарушениях и болезни Альцгеймера ФА проявляет себя как негативный остро-фазовый белок [209]. В то же время он индуцирует выработку воспалительных цитокинов в адипоцитах и макрофагах, стимулируя воспалительные процессы [273]. Учитывая многообразие физиологических и патофизиологических эффектов ФА, изучение его уровня в условиях воспалительного процесса при РА позволит расширить наши представления о патогенезе этого заболевания. По данным литературы имеется ассоциация между снижением уровня ФА и ростом активности РА, а также с развитием связанной с воспалением костной резорбции [259].

Изучение уровня ФА у больных РА, вероятно, позволит уточнить отдельные звенья патогенеза заболевания, усовершенствовать методы его диагностики. Изучение взаимосвязи между уровнем ФА и МПКТ при РА может способствовать совершенствованию методик диагностики вторичного остеопороза и созданию нового класса антиостеопоретических препаратов. На основе данных разработок теоретически возможно создание новой группы таргетных препаратов для терапии РА, которая может способствовать снижению активности, функционального класса и уровня летальности при этом заболевании. Определение уровня ФА у больных РА может способствовать уточнению прогноза данного заболевания.

Таким образом, изучение уровня ФА при РА может являться актуальной научной задачей.

### **Цель исследования**

Изучить клинико-функциональное значение определения уровня ФА, а также возможность его использования для лабораторной диагностики РА.

### **Задачи исследования**

1. Определить концентрацию ФА в сыворотке крови пациентов с РА и у практически здоровых лиц.
2. Изучить взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови и клиническими проявлениями РА.
3. Исследовать взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови и МПКТ при РА.
4. Изучить взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови больных РА и маркерами костного и хрящевого обмена, уровнем 25-гидроксиколекальциферол (25(ОН)Д<sub>2</sub>).
5. Исследовать взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови и маркерами, отражающими активность и скорость прогрессирования РА.

### **Научная новизна**

Впервые на большом клиническом материале у больных РА методом иммуноферментного анализа изучен уровень ФА в сыворотке крови. Прослежена взаимосвязь между уровнем ФА и маркерами воспалительного процесса, костного обмена и метаболизма хряща, а также клиническими проявлениями РА. Впервые изучена взаимосвязь между уровнем ФА в сыворотке крови и МПКТ при РА. Полученные данные позволяют подтвердить гипотезу о том, что ФА ассоциирован с клиническими проявлениями и патогенезом РА.

### **Практическая значимость**

Изучена диагностическая ценность определения ФА в сыворотке крови больных РА. Показано, что в группе пациентов с пониженным уровнем ФА чаще встречается высокая степень активности заболевания, большая степень деструктивных изменений в суставах, наличие внесуставных проявлений со

значительным нарушением функции опорно-двигательного аппарата и высоким уровнем маркеров, отражающих скорость прогрессирования РА. Продемонстрировано снижение МПКТ в группе больных с пониженным уровнем ФА, что ассоциируется с развитием или наличием остеопороза. Метод определения ФА в сыворотке крови для уточнения степени активности РА в клинической практике внедрен в Государственном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25» (ГБУЗ «ГКБ СМП № 25») г. Волгограда.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Уровень ФА у пациентов с РА ниже, чем в группе условно здоровых лиц.
2. Пониженный уровень ФА у пациентов с РА ассоциируется с более высокой степенью активности, наличием внесуставных проявлений артрита со значительным нарушением функции опорно-двигательного аппарата.
3. У пациентов с пониженным уровнем ФА имеется тенденция к меньшей МПКТ и наличию остеопороза.
4. Пониженный уровень ФА у пациентов с РА ассоциируется с повышенной скоростью деструкции белков суставного хряща и костного матрикса, определяемых по уровню продуктов их деградации.

### **Внедрение в практику**

Критерии определения активности РА в зависимости от уровня ФА в сыворотке крови внедрены в работу ГУЗ «ГКБ СМП № 25» г. Волгограда. С результатами работы, возможностями оценки тяжести РА и выявления остеопороза систематически знакомятся студенты ФГБОУ ВО ВолгГМУ, аспиранты, ординаторы и практические врачи на клинических и научно-практических конференциях.



## Публикации

Основные положения диссертации изложены в 15 печатных работах, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 4 — в зарубежной печати (*Annals of the rheumatic diseases, supplements; Osteoporosis international, supplements*). Теоретические положения и практические рекомендации проведенного исследования представлены на ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ревматология – 2020: реализация практического опыта в условиях новой реальности», в сборниках научных работ «Актуальные проблемы современной ревматологии» (Волгоград, 2018–2019 гг.), материалах 76 и 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2018 и 2019 гг.), сборнике тезисов Всероссийского конгресса «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018 и 2019 гг.), материалах Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.), конгресса Европейского общества ревматологов (Мадрид, 2019 г., Виртуальный конгресс, 2020 г.), конгресса Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартроза и скелетно-мышечных заболеваний (Париж, 2019 г., Виртуальный конгресс, 2020 г.).

## Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации иллюстрирован 20 рисунками и 9 таблицами. Список литературы содержит 340 источников, в том числе 25 — на русском и 315 — на иностранных языках.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДИАГНОСТИКЕ И МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

## 1.1. Эпидемиология ревматоидного артрита

РА — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита. Разрушение хряща и деструкция подлежащей костной ткани — результат пролиферации синовиальной мембраны, что и выделяет воспалительный процесс при РА. Формирование гиперплазии синовиальной оболочки имеет сходные с паранеопластическими процессами механизмы, так как синовиальные макрофаги и фибробласты экспрессируют протоонкогены, а сама оболочка является высокоинвазивной [4].

РА — одно из самых распространенных аутоиммунных заболеваний [15]. Наибольшая заболеваемость РА характерна для Северной Европы (от 24 до 36 случаев на 100 тыс. населения) и Северной Америки (38 случаев на 100 тыс. населения). Для Южной Европы характерна меньшая встречаемость — 16,5 случаев [30]. Распространенность РА — до 1% населения планеты, с постепенным увеличением с возрастом. Пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст — 30–50 лет [10]. Интересно отметить, что за последние десятилетия прослеживается снижение встречаемости РА. По данным М. F. Dogan и соавторов, с 1955 по 1964 г. заболеваемость РА составила 0,61 на 1 тыс. человек, а уже в 1985–1994 гг. — 0,33 на 1 тыс. человек [80]. В России, по данным официальной статистики, зарегистрировано около 200 тыс. пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования указанным заболеванием страдают около 800 тыс. человек, что соответствует общемировой распространенности РА [22]. Также имеются данные о снижении агрессивности течения РА с периода 1960-х гг. [268].

С использованием семейных исследований было выявлено, что имеется двух–четырёхкратное увеличение частоты выявления РА у родных братьев и сестер при сравнении с общей популяцией [181]. Однако в данных исследованиях

было невозможно исключить наличие общих бытовых условий, которые могли способствовать развитию заболевания. В связи с этим группами ученых в Великобритании и Финляндии были проведены исследования в семьях с моно- и дизиготными близнецами. Так, у монозиготных близнецов в Великобритании конкордантность для РА составила 15%, а для дизиготных — 4% [142]. В финском исследовании были получены схожие результаты — 12 и 4% соответственно [29].

Эти исследования доказали, что риск развития заболевания у родственников больного РА ассоциирован с наличием общего генетического фактора.

В ряде исследований была продемонстрирована взаимосвязь между отсутствием детей и повышенным риском развития РА. Однако в проспективных когортных исследованиях данная взаимосвязь не была подтверждена [223]. Более того, отсутствует взаимосвязь между риском развития РА и семейным статусом женщины, размером ее семьи [32].

Имеются данные о влиянии беременности на срок заболеваемости РА. В одном исследовании было показано, что во время беременности снижается риск возникновения данного заболевания, однако в течение 12 месяцев после родоразрешения он значительно повышается [269]. Наибольшее повышение встречаемости заболевания наблюдается после первой беременности.

Также есть противоречивые данные о влиянии грудного вскармливания на развитие РА. В американском проспективном исследовании было продемонстрировано снижение риска развития заболевания при продолжительности грудного вскармливания не менее 12 месяцев, с его дальнейшим снижением при большей длительности такого вида кормления [151]. Схожие данные были получены и в финском исследовании случай–контроль в 2009 [239]. Однако также имеется исследование, где грудное вскармливание ассоциировалось с пятикратным увеличением риска развития РА [47].

Предполагалось, что причиной повышенного риска развития РА у женщин является более низкий, по сравнению с мужчинами, уровень тестостерона. Имеется исследование, где была продемонстрирована взаимосвязь между относительно низким уровнем тестостерона у мужчин и повышенным риском

возникновения заболевания [191]. Однако E. W. Karlson с соавторами провели исследование случай–контроль в рамках трех проспективных исследований (NHS, NHS II и Women's Health Study), где была опровергнута взаимосвязь между уровнем дегидроэпиандростерона-сульфатом, общим тестостероном и рассчитанным свободным тестостероном на риск развития РА. Более того, по их данным, отсутствует взаимосвязь между индивидуальными вариантами или гаплотипами генов андрогенового, 2 эстрогенового и прогестеронового рецепторов и ароматазы с риском развития РА у женщин [150].

Имеются данные о влиянии повышенной массы тела при рождении на риск развития РА. В шведском исследовании случай–контроль было продемонстрировано трехкратное увеличение риска развития РА при массе ребенка при рождении свыше 4 кг [136]. Схожие данные были получены в последующем исследовании в США, где было продемонстрировано двукратное увеличение риска РА у детей с массой тела выше 4,5 кг при рождении по сравнению с детьми, имевшими массу тела от 3,2 до 3,9 кг [190]. Предполагается, что наличие дисфункции в гипоталамо-гипофизарной оси объединяет эти два патологических процесса [237, 307].

Изучение бытовых факторов, способных оказать влияние на развитие РА, выявило наличие взаимосвязи со статусом курения, потреблением алкоголя и кофеина. Курение достоверно увеличивает риск развития РА [172] и имеет наибольшее влияние на серопозитивный и позитивный по наличию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП-позитивный) фенотипы [126, 234]. Имеется прямая корреляция между количеством сигарет, продолжительностью курения и риском развития заболевания [61, 277]. Вероятно, курение увеличивает количество цитруллин-позитивных клеток в легких [160], что может способствовать развитию аутоиммунного процесса.

Потребление алкоголя может способствовать снижению риска развития РА, в частности АЦЦП-позитивного [234]. Также было продемонстрировано дозозависимое снижение риска развития РА у лиц, потребляющих более 80 г этанола в неделю [147].

Представленные выше данные отражают высокий интерес ученых к эпидемиологии РА. Изучены всевозможные эпидемиологические факторы, которые могли бы способствовать лучшему пониманию процессов возникновения и распространения заболевания.

## **1.2. Современные представления об этиологии ревматоидного артрита**

Современным направлением в ревматологии является тщательное изучение этиологии и патогенеза ревматических заболеваний, совершенствование методов их диагностики, профилактики и лечения [15]. Несмотря на длительное изучение РА, появление современных методов диагностики и лечения, остаются проблемы поздней диагностики, хронизации течения, отсутствия этиологической и недостаточная эффективность патогенетической терапии. Все это поддерживает актуальность исследований данных вопросов.

В настоящий момент отсутствует общепринятая теория этиопатогенеза РА. Подчеркивается, что РА – это многофакторное заболевание [21]. Наличие генетической предрасположенности было подтверждено семейными и близнецовыми исследованиями [75, 174]. Так, если в общей популяции встречаемость РА колеблется от 0,5 до 1%, то для монозиготных близнецов она составляет 15% [270], а для сиблингов — 5% [74]. Однако в настоящий момент не было произведено близнецовых исследований, где в достаточном объеме оценивался бы вклад общей окружающей среды в развитие данного заболевания.

Огромное число исследователей пытаются определить роль области 6 хромосомы, ответственной за кодирование главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) в развитии РА. Эта область является наиболее генетически-плотной из всего генома млекопитающих и играет важную роль в работе иммунной системы, аутоиммунных и репродуктивных процессах. В человеческом организме область 3,6-мегабазной пары ГКГС содержит около 180 экспрессируемых генов, из которых до половины обеспечивают иммунные функции. Наибольшее внимание ученых привлекают гены человеческого лейкоцитарного антигена (HLA — human leukocyte antigen) II класса.

За последние четыре десятилетия была продемонстрирована важная роль ГКГС в развитии РА. Так, еще в 1969 г было продемонстрировано, что Т-лимфоциты больных РА обладают сниженной реактивностью после инкубации в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ). В течение нескольких последующих лет была выявлена слабая и непостоянная ассоциация между РА и областью генов HLA I класса. С появлением технической возможности определения HLA II класса был повторно проведен анализ на СКЛ. В группе больных РА достоверно чаще выявлялись В-клеточные HLA-DRw4 аллоантигены и HLA-Dw4 антигены. [271, 272]. Это позволило утверждать, что имеется ассоциация между серологическим маркером HLA-DR4 пациентами с белым цветом кожи, болеющими РА. Совершенствование методики изучения СКЛ и техники серологических методов исследования способствовало конкретизации ассоциации РА с определенными аллелями HLA II класса: DR4 Dw4, DR4 Dw14.1, DR4 Dw14.2 и DR4 DW 14. Внедрение основанных на ДНК-анализе тест-систем, способствовало повышению точности исследований и выявило, что СКЛ и все вышеперечисленные серологические маркеры отражают изменение аминокислотной последовательности гена HLA-DRB1, и данные аллели были переименованы в HLA-DRB1\*0401, \*0404, \*0408 и \*0405 соответственно. Рассчитано, что область ГКГС ответственна за треть всего генетического разнообразия РА [74].

В 1987 г. была выдвинута гипотеза, что аллели, ассоциированные с развитием РА, отличаются одинаковой аминокислотной последовательностью (общими эпитопами) в ключевом фрагменте третьей вариативной области HLADRB1 гена:  $^{70}\text{QRRAA}^{74}$ ,  $^{70}\text{QRRAA}^{74}$ ,  $^{70}\text{QRRAA}^{74}$ . Так как эта область отвечает за связывание белков, предполагается, что ассоциированные с РА аллели могут взаимодействовать с определенными молекулами, способствующими проявлению аутореактивности у Т-лимфоцитов [100]. Однако аллель\*0901, характерный для РА в азиатской популяции, имеет другую аминокислотную последовательность  $^{70}\text{RRRAE}^{74}$ . На данный момент достоверно известно, что общие эпитопы ассоциированы с серо- и АЦЦП-позитивной формой РА [124, 130].

Несмотря на три десятилетия изучения роли общих эпитопов в развитии РА, имеется ряд вопросов к реализации их влияния. Наличие в общих эпитопах хелатного остатка на одной из поверхностей антиген-связывающей области HLA может обладать высокой функциональной активностью, влиянием на потенциально артритогенные белки. Согласно данному предположению, аминокислотные замены в данной области могут значительно изменять реакцию на любой связанный антигенный белок. В качестве примера: наличие эпитопа  $^{70}$ DERAA $^{74}$  в DRB1\*0402 и \*0103 аллели значимо изменяют пептид-связывающую способность молекулы [109]. Группа ученых предположила важную роль аминокислотной последовательности в 72–74 позициях общего эпитопа для развития РА, активация экспрессии которой определяется аминокислотами в 70 и 71 позиции [81].

Таким образом, предполагается несколько механизмов реализации влияния общего эпитопа:

1. Определенная белковая последовательность, присутствующая в антиген-связывающей области HLA, может участвовать в связывании с аутореактивными Т-лимфоцитами и их активации, что приводит к нарушению в системе толерантности к собственным тканям [166].

2. Общий эпитоп в HLA-DR формирует важную связывающую область данной молекулы, которая участвует в презентации полученного в результате процессинга пептида. Это может увеличивать риск презентации артритогенных пептидов Т-лимфоцитам, что может способствовать развитию заболевания. Обнаружение артритогенных пептидов является важной научной задачей, которую еще предстоит решить [109, 166, 222].

3. Также предполагается возможность «молекулярной мимикрии» между общим эпитопом и чужеродным белком, который нарушает механизм толерантности к своим тканям и способствует росту числа клонов аутореактивных Т-лимфоцитов, что и приводит к развитию РА [219].

Однако имеются данные, противоречащие данной теории:

– При популяционном анализе было выявлено что малое, но значимое число больных РА не имеют общего эпитопа [45, 115, 249].

– В некоторых этнических группах не выявлено ассоциации между аллелями общего эпитопа и риском РА, например у афроамериканцев [31, 152]. Для жителей Ближнего Востока характерно наличие HLA-DR3 [260].

– Имеется разная степень риска развития РА в зависимости от аллеля с общим эпитопом. Так, аллель \*0401 имеет наибольшую ассоциацию с РА, чем \*0101, в особенности при его сочетании с \*0401 [104, 321].

– Несмотря на наличие в аллелях \*0404 и \*0405 идентичного эпитопа <sup>70</sup>QRRAA<sup>74</sup>, риск развития РА сильно различается [89].

– Так как область ГКГС чрезмерно богата генами, нельзя исключить их перекрестное влияние на развитие заболевания.

– Если предположить, что патогенез РА обусловлен простым представлением артритогенного пептида, то можно ожидать доминантный тип наследования заболевания. Однако проведенные эпидемиологические исследования указывают на множественный тип наследования данного заболевания [73, 87, 207].

Несмотря на указанные выше проблемы в определении значения общего эпитопа в патогенезе РА, область ГКГС вовлечена в развитие данного заболевания, предположительно, на генетическом уровне [188]. Также требует уточнения роль HLA в патогенезе РА.

Таким образом, в настоящий момент подтверждена роль области ГКГС в развитии РА, однако в связи с высокой плотностью генов, вовлеченных в иммунный ответ, разных форм их наследования (конкордантное, неравновесное сцепление генов и др.) не сформирована единая генетическая теория возникновения и развития данного заболевания.

В последнее время обсуждается роль кишечной микробиоты в развитии аутоиммунной патологии. Имеются работы, где была продемонстрирована индукция Т-регуляторных (Т-рег) клеток при контакте слизистой оболочки кишечника с антигенами твердой пищи. Эти клетки отличны от индуцированных микробиотой Т-рег клеток — они имеют меньший жизненный цикл и способны подавлять спонтанную иммунную реакцию на перевариваемые белки [156]. Вместе с тем кишечная микробиота индуцирует развитие как Т-рег клеток, так и



Т-хелперов 17 (Th-17) лимфоцитов, выполняющих защитную роль при внеклеточных бактериальной и грибковой инвазиях, что формирует локальный иммунный гомеостаз и оказывает влияние на системный иммунный ответ [35, 254]. Доказано, что при старении изменяется состав микробиоты — растёт количество *Enterobacteria*, *Streptococci* и дрожжей, снижается — *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacteria* и *Bacteroides*, при параллельном повышении проницаемости слизистых оболочек и проникновении эндотоксинов, ростом числа лигандов рецептора ядерного фактора  $\kappa\beta$  – RANKL<sup>+</sup> (receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$  ligand) и аккумуляции воспалительных Th-17 клеток [198]. Соответственно, было выдвинуто предположение о влиянии кишечного дисбиоза на развитие воспалительного заболевания кишечника и ассоциированных с ним состояний [91]. R. J. Xavier продемонстрировал развитие нарушений в звеньях врожденного и приобретенного иммунитета при росте числа условно-патогенных бактерий и/или снижении числа симбиотов [323].

Идет активное изучение роли кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании РА. Гипотеза о наличии звена «кишечник–сустав» нашла свое подтверждение в патогенезе ряда спондилоартропатий, в частности, реактивных артритов и артритов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника [51, 251]. Распространение еюнальных шунтов привело к росту числа артритов, предположительно за счет избыточного бактериального роста и отложении иммунных комплексов в синовии [253]. Более того, присутствие бактерии *Tropheryma whipplei* в тонком кишечнике способно привести к развитию болезни Уиппла у предрасположенных пациентов [204].

Предположение о взаимосвязи РА и инфекционных агентов привело к использованию противомикробных препаратов с 40-х годов XIX в., когда причиной заболевания считались стрептококки, обнаруженные в молоке [279]. Был создан препарат, включающий в себя сульфаниламидный антибиотик и салициловую кислоту, — сульфасалазин, который успешно использовался для лечения заболевания [280], однако был несправедливо забыт на несколько десятилетий, пока в ряде плацебоконтролируемых исследований не показал свое

превосходство [107], а в комбинации с гидроксихлорохином оказывал эквивалентный терапии метотрексатом эффект [216].

Следует отдельно сказать, что у больных РА функция Т-рег лимфоцитов нарушена [334], и имеется повышенное содержание Th-17 типа в плазме и синовиальных оболочках [123]. По всей видимости, кишечный дисбиоз способен приводить к нарушению иммунной толерантности, сопровождающейся нарушением иммунного равновесия с развитием провоспалительных реакций и повреждением периферических тканей (суставов в частности) [60].

В ряде экспериментальных работ было продемонстрировано влияние окружающей среды и питания на риск развития аутоиммунных артритов. Проведен ряд исследований, где сравнивались мыши, выращенные в стерильных и стандартных условиях (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Экспериментальные модели развития РА и микробиота:

СФБ — сегментированные филаментные бактерии [263]

S. Abdollahi-Roodsaz с соавторами в эксперименте продемонстрировал, что лактобациллы активируют Толл-подобные (Toll-like) рецепторы – TLR 2 и 4-го типов у *Il1ra*<sup>-/-</sup> мышей, снижают функциональную активность Т-рег клеток и

увеличивают активность Th-1 и -17 типов, что приводит к росту концентраций ИЛ-17 и эндогенных агонистов TLR4, которые формируют развитие воспаления в суставах [26]. В свою очередь, Н. G. Wu с соавторами в эксперименте выявил, что сегментированные филаментные бактерии способны стимулировать дифференциацию Th-17 типа в слизистой оболочке у K/BхN модели воспалительного артрита, которые мигрируют к периферическим тканям, продуцируют ИЛ-17 и стимулируют выработку артритогенных антител плазматическими клетками [322].

Несмотря на вышеперечисленные данные, гипотеза о ключевой роли микроорганизмов в развитии РА остается спорной. Против нее свидетельствуют: отсутствие эпидемических вспышек РА [267]; различие времени развития РА у монозиготных близнецов, братьев и сестер, семейных пар; сохранение встречаемости заболевания, несмотря на рост плотности проживания; отсутствие взаимосвязи с ростом числа случаев инфекционных заболеваний [281]. Однако эти данные не позволяют полностью исключить инфекционный агент как фактор развития заболевания. Предполагается, что широко распространенный патоген может провоцировать развитие болезни только у генетически предрасположенных лиц. Также имеются данные о гомологичности между антигенными компонентами инфекционных организмов, синовиальной оболочкой и хрящом [252].

Таким образом, можно предположить, что пациенты с РА имеют особый энтеротип, который может провоцировать или стимулировать аутоиммунный процесс у генетически предрасположенных лиц. Наличие же другого энтеротипа способно защищать от развития заболевания даже при наличии генетической предрасположенности. Если что-то из вышеперечисленного имеет место, то мы получаем возможность создания новых биологических мишеней для лечения и даже профилактики РА.

### 1.3. Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита

Воспаление — неспецифический патологический процесс, который является ключевым в патогенезе РА. Значимая роль в развитии и поддержании воспалительного процесса принадлежит продуктам метаболизма арахидоновой кислоты, которые образуются в результате работы двух ферментов — циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы. Огромной провоспалительной активностью обладают метаболиты ЦОГ пути — простагландины (prostaglandines) — P<sub>g</sub>: тромбоксаны и простаглицлин, отличающиеся большим спектром биологической активности. P<sub>g</sub>, как и кинины, обладают вазодилатирующими свойствами и, следовательно, приводят к гиперемии. При их взаимодействии с брадикинином развиваются гипертермия и воспалительный отек. P<sub>gE</sub>2 и U<sub>2</sub>, наряду с брадикинином, являются основными индукторами гипералгезии. Таким образом, основные симптомы воспаления — боль, отек, гиперемия и связанное с ними нарушение функции сустава — являются результатом биологической активности нейтрофилов.

Воспаление синовиальной оболочки — отличительная черта РА. Оно способствует разрушению суставного хряща и кости, структурных компонентов сустава. В интактном суставе синовиальная оболочка — это тонкая мембрана, которая покрывает фиброзную капсулу сустава и крепится к суставным поверхностям кости и хряща, без тенденций к проникновению в последний. Поверхностный слой синовиальной оболочки, направленный в полость сустава, называется синовиальной интимой. Подлежащие клетки имеют слабую связь как с синовиальной интимой, так и далее расположенными тканями, и не имеют истинной базальной мембраны. Выделяют 2 типа синовиоцитов: тип А — макрофагоподобные и тип Б — фибробластоподобные. Клетки типа А проявляют фагоцитарную активность, направленную на очищение суставной полости от твердых частиц. Именно они экспрессируют рецепторы для Fc-фрагментов IgG. Клетки типа Б выполняют синтетическую функцию, продуцируя

гиалуроновую кислоту, лубрицин, фибронектин, коллаген, которые обеспечивают нормальную подвижность и функциональную активность сустава [99].

Трение суставных поверхностей с их микротравматизацией и сдвиганием поверхностного эпителия является естественным следствием движения, и в физиологических условиях это не сопровождается развитием субъективной симптоматики [25]. При ряде воспалительных заболеваний (в частности РА) этот процесс может сопровождаться болевым синдромом с выделением нейрогенных медиаторов воспаления (прежде всего, вещество Р) и развитием синовита [24]. Изменения суставных тканей, выявляемые при РА с помощью микроскопии, не специфичны и могут наблюдаться при других воспалительных артритах. К ним относятся: неоваскуляризация, гиперплазия синовиальной оболочки, субсиновиальная инфильтрация воспалительных клеток с развитием в некоторых случаях фолликулярных и герминативных центров и, в случае клинически активного заболевания, депонирование фибрина [99].

Микроскопия воспаленной синовии выявляет гипертрофию и гиперплазию синовиоцитов, отек и инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток, очаговые или сегментарные сосудистые нарушения, что говорит о неспецифичности процесса [261]. Отличительной гистологической чертой РА является обнаружение измененной ткани на границе между синовиальной оболочкой и хрящом/костью в зоне повреждения сустава. Данную ткань называют паннусом. Она происходит из синовиальной оболочки и на поверхности состоит из фибробласто-подобных клеток, которые на глубине разбавляются клетками, напоминающими макрофаги при электронной микроскопии. Фибробласто-подобные клетки также называют панноцитами, они продуцируют молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа и обладают большой продолжительностью жизни в культуре клеток [340].

Доказано наличие «досуставной» фазы РА, в которую можно обнаружить поражение мелких сосудов и пролиферацию синовиоцитов. Затем формируются диффузные или локальные (периваскулярные) инфильтраты из лимфоцитов,

макрофагов и плазматических клеток. На данном этапе нарушение процессов аутоотолерантности становится системным: синтезируются АЦЦП, ревматоидный фактор (РФ), RA 33 и другие аутоантитела, которые являются важными звеньями прогрессирования заболевания [261]. Формируется бессимптомный синовит, который со временем проявляется клинически выраженным воспалением суставов.

На данный момент в прогрессировании синовиального повреждения при РА ведущая роль отдается Т-лимфоцитам, моноцитмакрофагальным клеткам, синтезирующим цитокины, которые обладают провоспалительной активностью и автономным неиммунным механизмам, определяющим опухолеподобный рост синовиальной ткани, приводящий к деструкции суставного хряща [263].

Воспалительная инфильтрация синовиальной оболочки при РА носит гетерогенный характер. В этом процессе преобладают Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. В меньшем количестве определяются дендритные, тучные и natural killer-клетки (NK-клетки), крайне редко — нейтрофилы. Однако характер инфильтрации синовиальной оболочки у разных больных РА различен и выявляют три паттерна инфильтрации, которые ассоциированы с определенными цитокиновыми профилями и, соответственно, имеют клинические особенности [162].

Наиболее распространенным гистологическим паттерном является диффузный воспалительный инфильтрат, представленный иммунными клетками, преимущественно лимфоцитами и макрофагами, беспорядочно распределенными среди фибробластов и сосудов. Этот паттерн ассоциирован с низким уровнем матричной РНК (мРНК)  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИФН), ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . У пациентов с таким типом инфильтрации заболевание имеет более мягкое течение. Для второго гистологического типа характерна инфильтрация Т- и В-лимфоцитами, которые собираются в фолликулы или конгломераты. В ряде случаев эти фолликулы становятся высокоорганизованными и проявляют функции герминативных центров лимфатических узлов [288]. Наиболее редким

гистологическим типом, выявляемым всего у нескольких процентов больных РА, является гранулематозный. Формируется гранулематозный воспалительный инфильтрат, напоминающий ревматические узелки, но расположенный в синовиальной оболочке. Для этого гистологического паттерна характерны высокие уровни мРНК  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-4, ФНО и ИЛ-1 $\beta$  и частое обнаружение ревматических узелков на коже [162].

По мнению ряда авторов [127, 247], синовит при РА напоминает локализованное злокачественное новообразование, так как масса вновь образованных клеток и соединительной ткани более чем в 100 раз превышает массу нормальной синовиальной мембраны. Ревматоидный паннус проявляет способность к инвазии и деструкции хряща, связок и субхондральной кости. Синовиоциты больных РА проявляют свойства трансформированных опухолевых клеток [40]. Также характерно увеличение уровня факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста и фактор роста фибробластов в синовиальной жидкости. Сходство ревматоидного синовита и локализованного злокачественного новообразования проявляется и на молекулярном уровне. Так, ИЛ-1 индуцирует транскрипцию гена проколлагеназы в фибробластах и активирует протоонкоген *c-jun*, который является компонентом, стимулирующим транскрипцию информационной РНК проколлагеназы [106, 202, 328].

Ключевое значение клеток иммунной системы в патогенезе РА обусловлено их способностью к продукции и экспрессии большого перечня цитокинов. Так, Т-лимфоциты экспрессируют ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )), ИФН- $\gamma$ , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и др., часть из которых оказывает провоспалительный, часть — противовоспалительный эффект. Макрофаги способны экспрессировать ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , Г-КСФ, макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) и др. Фибробласты и эндотелиальные клетки — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, М-КСФ. Данные цитокины участвуют в межклеточном и

гуморальном взаимодействии, способствуя развитию и поддержанию воспаления в синовиальной оболочке, миграции клеток и медиаторов воспаления в суставную полость, пролиферации синовиоцитов. Все это может приводить к разрушению хряща и подлежащей кости и развитию внесуставных проявлений болезни [308].

В настоящий момент известно, что В-лимфоциты при РА не только продуцируют аутоантитела, но выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток, участвующих в представлении артритагенного аутоантигена Т-клеткам. Это приводит к активации последних и росту уровня провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что на поверхности В-клеток имеются характерные и для других антиген-презентирующих клеток костимулирующие молекулы, кластер дифференцировки (cluster of differentiation) – CD80 и CD86, которые участвуют в активации Т-лимфоцитов при взаимодействии с расположенной на поверхности молекулой CD28 [19]. Предполагается, что анти-В-клеточная терапия способствует снижению количества В-лимфоцитов и антиген-презентирующих свойств.

Важно отметить, что при РА в синовии выявляются дендритные клетки миелоидного и плазматического подклассов, которые обладают несколькими свойствами: презентуют наивным Т-лимфоцитам антиген и экспрессируют цитокины в высоком титре [175]. Имеются работы, в которых миелоидные дендритные клетки являются главными стимуляторами Т-клеток, а плазмацитоидные дендритные клетки регулируют иммунные реакции [144, 145]. В настоящий момент роль дендритных клеток (DCs) в процессах нарушения аутоотолерантности полностью не определена. Проходят клинические испытания с использованием DCs, направленные на восстановление иммуноопосредованной аутоотолерантности [38]. Биология цитокинов, вырабатываемых в синовии, остается богатым источником патогенетических и терапевтических программ [46, 92].

Имеется предположение, что началом воспаления в тканях сустава является инфильтрация синовии Th-лимфоцитами. Последние продуцируют ИФН- $\gamma$ , Г-



КСФ и другие цитокины, которые способствуют активации макрофагов и пролиферации В-лимфоцитов в плазматические клетки. Огромное значение в патогенезе заболевания играет способность Г-КСФ стимулировать дегрануляцию нейтрофилов с резким повышением скорости перекисного окисления липидов и стимуляции неоангиогенеза [101].

Активация В-лимфоцитов, Th-лимфоцитов и плазматических клеток приводит к образованию большого количества факторов проангиогенеза, что способствует развитию неэффективной пролиферативной васкуляризации и сопровождается прогрессирующей гипоксией тканей [289]. Плазматические клетки, кроме прочего, экспрессируют большое количество антител, в частности РФ, которые участвуют в образовании иммунных комплексов, которые запускают каскад реакций системы комплемента, что приводит к секреции анафилатоксинов и факторов хемотаксиса C3a и C5a (термолабильные хемотактические факторы комплемента). Каскад реакций приводит к развитию неспецифической воспалительной реакции, которая морфологически схожа с аллергической реакцией замедленного типа, но отличается меньшим количеством Т-лимфоцитов, секретирующих ИФН- $\gamma$  и другие провоспалительные цитокины.

Несмотря на недостаточную изученность механизмов длительной активации Т-лимфоцитов при РА, уже наработан положительный опыт использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), регулирующих функцию данных клеток. Использование данных препаратов стало возможно в результате выявления чрезвычайно высокой аккумуляции активированных Т-клеток CD4<sup>+</sup> в синовиальной жидкости на ранних стадиях РА и преобладание этих клеток, экспрессирующих антигены HLA класса II, в паннусе.

Как уже упоминалось, большое значение в прогрессировании ревматоидного воспаления имеют макрофаги и моноциты. Они экспрессируют огромное количество цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , Г-КСФ, ИЛ-6, ИЛ-8), которые способствуют адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов и миграции нейтрофилов

из сосудистого русла в синовиальную жидкость. Нейтрофилы распределяются диффузно или периваскулярно и экспрессируют разнообразные хемотаксические биологически активные вещества, такие как С5 компонент комплемента, фактор активации тромбоцитов, ИЛ и др. Активация нейтрофилов сопровождается секрецией различных провоспалительных медиаторов: ИЛ, P<sub>g</sub>, протеиназ, лейкотриенов. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  синтезируются преимущественно клетками моноцитарно-макрофагального ряда в синовиальной мембране и способствуют экспрессии молекул адгезии на мембранах эндотелия сосудов синовиальной мембраны и их лейкоцитарных лигандов, стимулируют синтез факторов хемотаксиса (ИЛ-8 и моноцитарный активирующий фактор), а также индуцируют секрецию фактора роста фибробластов и других провоспалительных медиаторов. Эти цитокины являются мощными индукторами синтеза ИЛ-6, который, воздействуя на гепатоциты, способствует гиперпродукции белков острой фазы, в частности С-реактивного белка (СРБ), амилоидного белка, фибриногена и др. ИЛ-6 и ИЛ-1- $\beta$  принимают участие в развитии околоуставного остеопороза. ИЛ-6 способен регулировать дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, что имеет важное патогенетическое значение, вызывая синтез РФ и гипергаммаглобулинемию.

Отдельного внимания требует рассмотрение роли тучных клеток синовии в патогенезе РА, которые способны секретировать гистамин и другие вазоактивные вещества, в частности ИЛ-4 и ИЛ-6, стимулировать Т- и В-лимфоциты, провоцировать миграцию нейтрофилов и других клеток в синовиальную жидкость. Гепарин, синтезируемый тучными клетками, активирует макрофаги. С помощью ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 осуществляется взаимодействие тучных клеток с синовиоцитами, пролиферация которых, в свою очередь, сопровождается синтезом P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> в синовии. P<sub>g</sub>E<sub>2</sub> обладает мощным вазодилатирующим эффектом и приводит к массовой миграции клеток в зону воспаления. Вместе с этим происходит активация ферментных систем, способствующих разрушению хрящевой ткани [46, 319].

В экспериментальных условиях аутоиммунного воспаления была продемонстрирована важная роль Th-17 лимфоцитов и ИЛ-17 в развитии РА [299]. ИЛ-17 выступает одним из основных цитокинов, способствующих развитию синовита и поддержанию локального воспаления. В семействе ИЛ-17 выделяют 6 представителей — от ИЛ-17А до ИЛ-17F. Белки семейства ИЛ-17 способствуют продукции ИЛ-6, лейкоemia-ингибирующего фактора и макрофагального воспалительного белка в синовии [52, 54]. Введение анти-ИЛ17 антител в культуру синовиальных клеток больного РА приводило к выраженному снижению продукции матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и активности коллагеназы [53].

Недавние исследования выявили и другие цитокины, представляющие потенциальный интерес, в частности ИЛ-33, который в процессе иммунного воспаления активирует эозинофилы, базофилы, тучные клетки и инвариантные НК-клетки [324]. В настоящий момент предполагается, что ИЛ-33 способствует высвобождению провоспалительных цитокинов Th-лимфоцитами 2 типа (ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) [8], имеющих решающее значение для активации В-лимфоцитов, поддержания нарушенной ауто толерантности [67] и стимуляции выработки адипоцитокинов, которые обеспечивают связь метаболического синдрома с воспалением суставов [293].

Сформулирована концепция, согласно которой Т-зависимый иммунный ответ при участии активированных неизвестным этиологическим агентом CD4 Т-лимфоцитов и моноцитов или макрофагов играет ведущую роль на ранних стадиях РА. На поздних стадиях болезни начинают преобладать автономные, независимые от Т-лимфоцитов патологические процессы, возможно, связанные с взаимодействием синовиоцитов и компонентов внеклеточного матрикса [319].

Следует отметить важную роль нейроэндокринных взаимодействий в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Имеется ряд исследований эндокринно-опосредованного регулирования воспаления на животных моделях [64] и исследования связи гипоталамуса, гипофиза, надпочечников и экспрессии

цитокинов. Центральная нервная система является важным участником регуляции иммунного гомеостаза. Ряд нейротрансмиттеров выделяются в синовию при РА [63]. Цитокины могут быстро активироваться в гипоталамусе при воспалении и могут принимать непосредственное участие в поддержании активности процесса и его хронизации.

В настоящий момент разработан системный биологический подход к ведению ряда болезней, в частности рака, который, основываясь на взаимодействии протеомики, транскриптомики, биоинформатики и метаболитных методологий, способен с высокой точностью определять клинический фенотип заболевания [319]. С помощью генетических исследований уже сформированы некоторые молекулярные таксономии для РА. Выделяют различные серологические маркеры РА (АЦЦП, антитела к циклическому виментину, антитела к ядерному антигену RA33, антикератиновые антитела, РФ класса IgA и IgG), которые определяют варианты течения и прогрессирования РА [12]. Отдельное внимание уделяется цитокиновому профилю заболевания, который изменяется на фоне проводимой патогенетической терапии. Это способствует выявлению новых биомаркеров прогрессирования и активности РА и совершенствует методы терапии. Научный поиск необходим для выявления и адаптации серологических маркеров, которые указывали бы на эффективность и безопасность различных методов терапии и течения заболевания.

На основании проведенного анализа литературы становится очевидным высокий интерес научного мира к РА. Идет постоянное совершенствование научно обоснованной концепции патогенеза данного заболевания, что необходимо для совершенствования методов ранней диагностики и разработке индивидуальных подходов к терапии больных. В настоящий момент патогенез РА представляется динамическим и сложным процессом, квинтэссенцией генетических и средовых факторов. Наблюдаемый в последнее время рост встречаемости ревматических заболеваний сопровождается процентным ростом пациентов, достигших ремиссии. Однако высокая частота инвалидизации,

сниженное качество жизни, повышенный риск смертности и высокие фармакоэкономические затраты на больных с данными заболеваниями определяют необходимость дальнейшего их изучения.

#### **1.4. Разрушение суставных тканей при ревматоидном артрите**

Разрушение экстрацеллюлярного матрикса хряща, сухожилий и связок фактически происходит за счет локальной активации ферментов. Так, деструкция хряща происходит в результате совместных действий нескольких различных семейств протеиназ, для каждой из которых имеется свой субстрат. В секрети протеиназ участвуют клетки паннуса, синовии и сами хондроциты, для которых требуются специфические условия.

Самым первым энзимом, обнаруженным в синовиальных тканях больных РА, является коллагеназа, которая относится к семейству металлопротеиназ и в настоящее время носит название ММП-1 [71]. В настоящее время известно более двух десятков представителей семейства металлопротеиназ. Их отличительной особенностью является наличие молекулы иона  $Zn^{2+}$  в активной части каталитического домена. Все металлопротеиназы синтезируются в латентной форме (зимогены), требующей внеклеточной активации. Экспрессия ММП регулируется на нескольких уровнях: транскрипция гена, внеклеточная активация, локальность тканевой экспрессии и ферментная инактивация [233].

Основными представителями ММП являются коллагеназы (ММП-1, ММП – 8, ММП -13), стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-11), желатиназы (ММП-2, ММП-9) и др. Анализ экспрессии мРНК 16 ММП показал преобладание наличия ММП-1, ММП-9 и ММП-14 (трансмембранная протеиназа тип-1), при сравнении с пациентами, имевшими механическое повреждение сустава. Более того, ММП-13 и мембран-связанный МТ2-ММП обнаруживались исключительно в суставной жидкости больных РА [168].

Агрекан – это основной протеогликановый компонент суставного хряща. Разрушение его главного компонента в хряще приводит к дестабилизации данного белка с нарушением функции хряща. Однако, несмотря на то, что некоторые представители семейства ММП способны разрушать агрекан, зачастую выявляется растворение между Glu373 и Ala374, недоступной для данных протеаз зоне. Это способствовало обнаружению еще одного семейства протеаз — a disintegrin and metalloproteinase with trombospondin motifs, которые вовлечены в межклеточное взаимодействие, уничтожение эктодоменов и другие формы процессинга белков (в частности коллагена), гемостазе и ингибировании ангиогенеза. Два представителя данного семейства вовлечены в процессы разрушения хряща — агреканолаза-1 и агреканолаза-2, которые экспрессируются синовиоцитами и синовиальной тканью при РА и остеоартрите.

Имеются данные о важной роли ММП в регуляции воспалительных процессов. Они проявляют функции нематриксных протеинов, к которым также относятся цитокины и хемокины с их рецепторами, и играют важную роль в работе врожденного иммунитета и восстановлении тканей [233]. В ряде экспериментов на животных моделях было продемонстрировано, что ММП-2 и ММП-3 участвуют в растворении хемокинов, что ингибирует воспалительный процесс [132, 208]. Однако ММП-9-дефицитные мыши демонстрировали наоборот более легкую форму артрита [132].

Выявление нейтрофилов в суставных тканях способствовало пристальному вниманию исследователей к определению роли эндотелиоцитов в развитии воспаления. Эндотелиоциты — важное звено в процессах гемокоагуляции и тромболизиса. Вместе с тем они экспрессируют поверхностные молекулы адгезии — селектины, интегрины и суперсемейство иммуноглобулинов (внутриклеточная, эндотелиально-лейкоцитарная и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа), которые необходимы для адгезии лейкоцитов и диффузии клеток в синовиальную ткань при РА. Однослойный эндотелий капилляров синовии при РА преобразуется в высокий эндотелий, характерный для посткапиллярных венул

органов иммунной системы, что приводит к увеличению площади сосудистого русла [261]. Данное изменение способствует миграции циркулирующих лейкоцитов в синовию и, соответственно, прогрессирующее локальное поражение.

В результате роста числа лейкоцитов в синовии происходит антиген-специфическая стимуляция Т-клеток и синтез лимфотоксина- $\beta$ , хемокинов *cysteine-cysteine-chemkines* 13 и 21, что способствует поликлональной активации В-лимфоцитов и синтезу аутоантител [125]. Их наличие позволяет предсказывать ответ на ингибиторы ФНО- $\alpha$  [159]. Патология CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов/макрофагов провоцирует гиперактивацию В-лимфоцитарного звена иммунитета [319]. Диффузное распределение плазмоцитов по синовии приводит к секреции поликлональных антител напрямую в пораженную ткань. Вместе с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в синовии активируются и фибробласты. Растет число представителей семейства металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-13 и др.) и других энзимов [195]. Высокая концентрация биологически активных веществ способствует стремительному разрушению суставных тканей.

Основную роль в прогрессировании и клинических проявлениях РА играют активированные клетки синовии, которые секретируют множество цитокинов. Важную роль в развитии воспалительной реакции выполняют ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и Г-КСФ [21]. Активно разрабатывается теория функциональной иерархии провоспалительных цитокинов, где ФНО- $\alpha$  занимает главенствующее место, приводит к усилению синтеза и секреции ИЛ-6 клетками моноцитарно-макрофагального ряда с дальнейшим запуском каскада иммунных реакций, что приводит к разрушению хряща путем развития синовита и инфильтрации синовиальной ткани лейкоцитами. Параллельно эти цитокины стимулируют синтез фактора роста фибробластов и Pg E2. Стимуляция синтеза ИЛ-6 способствует индукции синтеза острофазовых белков гепатоцитами [41]. Увеличение их концентрации в плазме коррелирует со скоростью

прогрессирования суставной деструкции [300]. Воспалительные цитокины играют ключевую роль в патогенезе боли при РА [2]. Их антагонисты, противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, TGF- $\beta$ ), которые подавляют воспаление, угнетают активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, блокируют дифференцировку В-лимфоцитов и тормозят миграцию клеток в очаг воспаления, обнаруживаются в значительно меньшей концентрации при РА[7].

При серопозитивном РА большая часть местных антител обладает свойствами РФ. Последний, синтезируемый в синовии, обладает перекрестной реактивностью с белками цитоскелета, компонентами бактерий и другими локальными антигенами. Кроме того, в тканях синтезируются антитела к коллагену II типа, более характерные для пациентов с HLA-DR4 генотипом, что сопровождается увеличением концентрации продуктов деградации коллагена в синовиальной жидкости. Доказано, что при РА антиколлагеновый ответ развивается в начале заболевания. Это свидетельствует о наличии генетической предрасположенности иммунного ответа к коллагену типа II, образующемуся при деструкции хряща [159, 304, 308].

Активация компонентов системы комплемента, коагуляционных и фибринолитических процессов приводят к прогрессированию воспаления в тканях суставов. Так, плазмин проявляет свойства сильного активатора металлопротеиназ. Выраженность воспаления в синовиальной жидкости ассоциируется с секрецией лизосомальных ферментов нейтрофилами, экспрессией кининов, активацией фибринолиза и коагуляционного каскада. Вместе с этим и грануляционная ткань выступает как источник большого спектра ММП и других ферментов, разрушающих хрящ и стимулирующих остеокласты, что сопровождается деминерализацией костей. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  способствуют секреции ферментов грануляционной тканью, а фибробласты и макрофаги, выделяя P $\gamma$ E2, дополнительно стимулируют деминерализацию костной ткани [308].



### 1.5. Вторичный остеопороз при ревматоидном артрите

Остеопороз — это системное поражение скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением ее качества (микроархитектоники), сопровождающиеся повышением хрупкости костей и повышенным риском переломов. На данный момент проблема остеопороза и остеопоротических переломов является одной из центральных в современной медицине. Остеопороз относится к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний и вносит существенный вклад в развитие инвалидности и смертности у лиц старше 50 лет [5].

На 2011 г. в США 10 млн американцев старше 50 лет имеют диагноз «остеопороз», а у 34 млн есть риск его развития. Уже к 2020 г. ожидается увеличение числа больных до 14 млн человек. Более того, риск возникновения остеопоротических переломов для белых женщин старше 50 лет составляет 40%. При распределении по зонам риск перелома бедра у них составляет 17,5%, позвонка — 15,6% и дистального отдела предплечья — 16%. Для мужчин это же распределение составляет 6, 5 и 2,5% соответственно, с общим риском в пределах 13,1% [143]. Схожие результаты были получены при изучении 6% населения Великобритании [303].

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, то есть им страдают около 14 млн человек. По данным эпидемиологического исследования, среди городского населения России 24% женщин и 13% мужчин имели хотя бы один остеопоротический перелом в анамнезе. Так, распространенность остеопоротических переломов позвонков составляла около 10–12%, частота переломов проксимального отдела бедра — 239 случаев на 100 тыс. населения, а дистального отдела предплечья — 426 на 100 тыс. населения. Летальность в течение первого года после перелома бедра составляла от 12 до 40% и была выше среди мужчин [295].

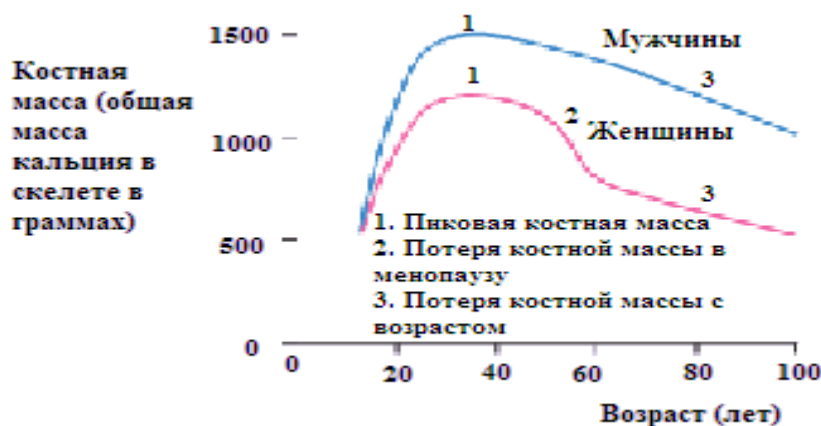
Выделяют две формы остеопороза — первичный как самостоятельный процесс и вторичный как следствие дополнительных факторов, к которым относятся: другие заболевания, хирургические вмешательства или прием препаратов, способных приводить к потере МПКТ. Следует отметить, что часто наблюдается присоединение вторичного остеопороза к уже сформировавшемуся первичному, что способствует прогрессирующей потере костной ткани и повышению риска переломов [119].

Первичный остеопороз наблюдается в 95% случаев остеопороза у женщин и у 70–80% мужчин. В основном это постменопаузальный и сенильный (инволюционный, возраст-ассоциированный) остеопороз. Также к данной форме остеопороза относится идиопатический, который развивается у молодых лиц без нарушения функции половых желез и отсутствия факторов вторичного остеопороза. Основными факторами развития вторичного остеопороза являются:

- Иммобилизация;
- Муковисцидоз (кистозный фиброз);
- Злокачественные новообразования;
- Длительный недостаток массы тела;
- Хроническая болезнь почек;
- Хроническая обструктивная болезнь легких;
- Заболевания желудочно-кишечного тракта:
- Эндокринные заболевания:
- Синдром мальабсорбции;
- Болезнь Кушинга;
- Заболевания печени;
- Гиперпаратиреозидизм;
- Воспалительные заболевания кишечника;
- Гипертиреозидизм;
- Ревматологические заболевания:
- Гипогонадизм;
- РА;
- Гиперпролактинемия;
- Системная красная волчанка;
- Сахарный диабет 1-го типа;
- Генетические нарушения:
- Прием медикаментов:
- Несовершенный остеогенез;
- Глюкокортикоиды (ГК);
- Синдром Элероса–Данло;
- Этанол;
- Болезнь депонирования коллагена;
- Противозэпилептические препараты;
- Гепарин;
- Табак.

Все факторы, оказывающие влияние на МПКТ, воздействуют на два показателя: пиковая костная масса (показатель костной массы в возрасте 25 лет) и скорость потери костной массы. Большое значение в формировании пиковой костной массы отдается генетическим факторам: корреляция МПКТ у сиблингов выше, чем между родителями и детьми (0,59 и 0,28 соответственно) [257, 295]; также конкордантность костной массы монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных [185]. Основное влияние на набор пиковой костной массы оказывают серьезные заболевания, которые развились в этот период, и изменения гормонального статуса, в первую очередь, нарушения функции половых желез [309].

После достижения пиковой костной массы к 25 годам она выходит на уровень плато и начинает снижение только через 10 лет по 0,3–0,5% в год. В менопаузу развивается быстрая потеря костной массы — до 3–5% в год, которая продолжается около 5–7 лет и затем снова достигает уровня 0,3–0,5% (рисунок 2). Кроме женского пола и возраста в скорости развития остеопороза имеют важное значение: низкая костная масса и снижение массы тела, позднее достижение менархе, ранняя менопауза, гиподинамия, низкое потребление кальция, курение, избыточное потребление алкоголя и курение.



**Рисунок 2.** Изменение костной массы у мужчин и женщин с возрастом

Возраст-ассоциированные изменения эндокринной системы затрагивают не только снижение уровня половых гормонов, но и постепенное снижение активности гормона роста — соматопауза, снижается уровень витамина Д вследствие уменьшения возможностей кожи его синтезировать и недостаточного поступления с продуктами питания. Как следствие дефицита витамина Д и Д-гормона нарушается всасывание кальция, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу. Также прогрессирует нарушение циркадности кортизола с развитием его относительной гиперпродукции и дальнейшему усугублению течения остеопороза. Эти изменения могут способствовать увеличению частоты падений и, как следствие, переломов [110, 309, 315].

Развитие вторичного остеопороза значительно снижает качество жизни пациентов с РА. Установлено, что на развитие вторичного остеопороза при РА оказывают влияние как традиционные (женский пол, курение, возраст, низкий ИМТ, низкая МПКТ, дефицит витамина Д и др.), так и свойственные патогенезу РА факторы риска (повышенный уровень провоспалительных цитокинов и высокая активность заболевания, функциональная недостаточность суставов со снижением физической активности, гормональные нарушения, снижение почечного клиренса, повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови и др.) [6]. По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», при анализе протоколов денситометрии 1923 больных РА (88% женщин и 12% мужчин) показатели МПКТ ниже значений нормы были выявлены более чем у половины обследуемых, а остеопороз хотя бы одной из обследуемых областей (L1–L4, шейка бедра и дистальный отдел предплечья недоминантной руки) выявлялся у 29% больных [23]. По данным литературы, риск деформаций и переломов тел позвонков у больных РА в 2 раза выше, чем в популяции, а встречаемость остеопоротических переломов проксимального отдела бедра — в 1,5–2 раза [188].

Важным фактором развития вторичного остеопороза является прием ГК. Их биологические эффекты реализуются через геномные (путем связывания с ГК-рецептором в ядре клеток) и внегеномные (взаимодействие с некоторыми

транскрипционными факторами — активированный протеин-1, ядерный фактор-1 (NF-1)) механизмы [72]. Предполагается, что процессы, реализуемые путем активации этих механизмов, могут влиять на костный метаболизм. Основным патогенетическим влиянием ГК является нарушение костеобразования, хотя они способны модулировать и костную резорбцию. Влияние на костеобразование реализуется как их непосредственным взаимодействием с остеобластами, так и опосредованно, за счет снижения продукции половых гормонов. Они снижают репликацию остеобластов и угнетают экспрессию генов коллагена I типа за счет снижения степени их транскрипции и дестабилизации мРНК данного коллагена [50].

Кроме того, ГК способны опосредованно влиять на костные клетки, изменяя синтез, высвобождение, связывание рецептора и белков локально-продуцируемыми ИФР-1 и 2. Они относятся к наиболее важным локальным регуляторам костеобразования. Будучи широко распространенными в костной ткани, они обладают анаболическим эффектом, стимулирующим синтез коллагена I типа остеобластами и, как следствие, образование костной ткани. ГК же снижают синтез ИФР-1 и ингибируют экспрессию рецептора к ИФР-2 в остеобластах [50].

Другим значимым механизмом развития стероидного остеопороза является усиление апоптоза остеоцитов [6]. ГК снижают образование остеобластов и остеокластов, приводят к ранней гибели остеобластов и нарушают жизнеспособность остеоцитов [256].

Несмотря на имеющиеся данные об ускорении костной резорбции на фоне приема ГК, данный процесс происходит только в первые 6–12 месяцев от начала их приема и обусловлен как увеличением образования, так и отсроченным апоптозом остеокластов в результате взаимодействия этих гормонов с остеопротегерином (ОПГ) и его лигандом [117, 141].

Известно, что костные и иммунные клетки имеют общего предшественника в костном мозге и подвержены воздействию тех же цитокинов. Более того, макрофаги, В-лимфоциты, тучные клетки и др. могут оказывать влияние на

клетки костной ткани. Однако самым значимым участником данной регуляции выступают активированные Т-лимфоциты, которые продуцируют множество провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, -4, -5, -6 и -8, ФНО- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИФН- $\gamma$  и др.) [76]. Они являются плеiotропными молекулами, влияющими на различные клетки организма. Основная масса исследований на данный момент изучала влияние этих молекул именно на остеокласты, т.е. костную резорбцию, хотя имеются данные и об их влиянии на остеобласты. Так, ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$  при взаимодействии с остеобластами приводит к их активации и секреции ими других провоспалительных цитокинов и RANKL, что, в свою очередь, оказывает влияние на процессы костной резорбции [210].

В зависимости от эффекта на остеокласты все провоспалительные цитокины могут быть разделены на две группы: стимулирующие дифференциацию и/или активность остеокластов — остеокластогены или ингибирующие эффекты остеокластов — антиостеокластогены [213]. К остеокластогенам относятся: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$  и др. Обратную функцию же выполняют: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-18,  $\gamma$ - и  $\beta$ -ИФН. Сами Th могут быть разделены на эти два подтипа: Th-17, которые продуцируют ИЛ-17 и RANKL и, соответственно, являются остеокластогенами, и Th-1, Th-2, которые продуцируют ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4, соответственно, являющиеся антиостеокластогенами [286]. Некоторые цитокины (ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-6 и TGF- $\beta$ ) проявляют двойственные функции, что, вероятно, обусловлено патофизиологическими условиями, в которых эти медиаторы функционируют [139]. Как уже упоминалось, провоспалительные цитокины могут воздействовать на остеокласты как напрямую, так и опосредованно, модулируя RANK/RANKL/ОПГ систему. Остеокластогенные эффекты данных цитокинов измеряются определением степени экспрессии остеокласт-специфических генов, кодирующих RANK, рецептор кальцитонина,  $\beta 3$  интегрин, остеокласт-ассоциированный иммунорецептор (ОСКАР), катепсин К и тартрат-устойчивая кислая фосфатаза (ТУКФ), участвующих в дифференцировке

остеокластов и активности костной резорбции [34]. Описанные выше эффекты представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3.** Влияние различных цитокинов на остеокласт:

RANK — рецептор ядерного фактора κβ  
(receptor activator of nuclear factor κβ) [339]

Благодаря ряду исследований были уточнены конкретные молекулярные процессы, которые инициируются остеокластогенными цитокинами (таблица 1).

**Таблица 1.** Остеокластогенные цитокины

Цитокин	Остеокластогенный механизм	Синергия/Антагонизм с другими провоспалительными цитокинами
ИЛ-1	↑RANKL в стволовых клетках [118, 244, 316]	Синергист с ФНО-α [316], ИЛ-6 и ФНО-α [245] и PgE2 [118]
ФНО-α	↑RANKL-зависимый остеокластогенез [173], ↑RANKL [118, 244]	Синергист с ИЛ-1 [316], ИЛ-1 и ИЛ-6 [245], RANKL [173]
ИЛ-6	↑RANKL и ОПГ [228]	Синергист с ИЛ-1 и ФНО-α [79, 245], ФНО-α [96], PgE2 [183]

ИЛ-8	↑RANKL [42]	
ИЛ-11	↑RANKL/ОПГ [121]	Антагонист с ИЛ-6 [214]
ИЛ-15	↑дифференциацию остеокластов [217]	Синергист с ФНО-α [217]
ИЛ-17	↑RANKL [171]	Синергист с ФНО-α и ИЛ-1 [163, 187, 298], с PGE2 [171]
ИЛ-32	↑NFATc1, ОСКАР и катепсин К [187]	↑высвобождение ИЛ-4 и γ-ИФН [187]

*Примечание:* PGE2 — простагландин E2; NFATc1 — ядерный фактор активированных Т-клеток. (nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1).

Все вышепредставленные цитокины участвуют в развитии иммунного воспалительного ответа, который в ряде патологических ситуаций носит прогрессирующий характер (аутоиммунные заболевания). Это обуславливает относительно высокую встречаемость остеопении и остеопороза у данной категории пациентов.

Механизм действия и имеющиеся доказательства функциональной эффективности антиостеокластогенов представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Антиостеокластогенные цитокины

Цитокин	Антиостеокластогенный механизм	Синергия/Антагонизм с другими провоспалительными цитокинами
γ-ИФН	↓ RANK сигнального пути [287] ↓ Катепсин К [149] ↓ 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , ПТГ и ИЛ-1 управляемый остеокластогенез [283]	Синергист с ИЛ-12 [212], антагонист с ФНО-α [164]
β-ИФН	Регулирует функцию остеокластов по принципу обратной связи (через RANKL индуцированный c-Fos сигнальный путь) [285] ↑RANKL индуцированное высвобождение NO [337] ↑экспрессию CXCL11 [58]	
α-ИФН	↓ТУКФ и c-Fos [37]	



ИЛ-4	↓NFATc1 экспрессию через STAT6 [55] ↓NFATc1 и c-Fos экспрессию [148] ↑ОПГ и ↓RANKL через STAT6 [227, 276, 325] ↑поверхностные молекулы Т-клеток [200]	↓ФНО-α сигнального пути и ↑ИЛ-1 [317]
ИЛ-10	↑NO [278] ↑ОПГ и ↓RANKL экспрессии [182]	
ИЛ-13	↑ОПГ и ↓RANKL через STAT6 [227, 276, 325]	
ИЛ-18	Без вовлечения Т-клеток [206] ↑апоптоза остеокластов через ↑ продукции NO [158] ↑ОПГ стволовых клеток [189] ↑ГМ-КСФ Т-клеток [122] ↑γ-ИФН Т-клеток [327]	Синергист с ИЛ-12 [120, 206, 326]
ИЛ-33	↓ остеокластогенеза [154, 265]	

*Примечание:* ПТГ — паратиреоидный гормон; NO — оксид азота (nitric oxide); CXCL11 — лиганд 11 хемокина; STAT6 — передатчик сигнала и активатор *транскрипции б.*

Изучение влияния γ-ИФН на костную ткань способствовало созданию остеоиммунологии. В физиологических условиях данный цитокин проявляет антиостеокластогенные свойства и способствует сохранению костной массы [305]. Однако при наличии патологии костного обмена (постменопаузальный остеопороз, воспаление и бактериальная инфекция) γ-ИФН начинает проявлять остеорезорбтивные свойства через активацию Т-клеток и продукцию RANKL [94]. Имеются данные об эффективности γ-ИФН в терапии остеопетроза за счет стимуляции костной резорбции.

Имеется ограниченное количество исследований о роли ИФН 1-го типа (α и β) в развитии остеопороза. Предполагается, что именно за счет стимуляции экспрессии β-ИФН свое положительное влияние на костный обмен оказывает 1,25-дигидроксиголекальциферол – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [255]. В экспериментальной модели РА β-ИФН способствовал значительному снижению повреждения хрящей

и костной ткани, что сопровождалось уменьшением уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и повышением — ИЛ-10 [301].

Очевидно, что деструкция суставных поверхностей и ускорение костной резорбции находятся в тесной патогенетической связи [14]. РА является типичной моделью воспалительного заболевания, при котором изменение уровней провоспалительных цитокинов позволяет изучать иммуновоспалительные механизмы развития остеопороза. Необходимость в развитии остеоиммунологии была обусловлена несовершенством эндокринной модели остеопороза, которая не могла в полном объеме объяснить патологические процессы, которые развиваются у данных пациентов.

Таким образом, ОП представляет собой многофакторный процесс, основными проявлениями которого являются не только снижение МПКТ, но и рост риска переломов. Как было представлено выше, эндокринные, иммунные, конституциональные и средовые факторы формируют определенное состояние костной ткани, и нарушение в любом из данных звеньев может приводить к развитию остеопороза. Также важное влияние на костный обмен оказывают воспалительные заболевания. Характерное для РА повышение уровня провоспалительных медиаторов приводят как к активации остеокластогенеза, так и нарушению процессов костного ремоделирования. Более того, часть лекарственных препаратов, используемых при РА (в частности ГК), способствует дальнейшему нарушению процессов костного обмена с повышением риска переломов. В настоящий момент доказано, что адекватная терапия РА с исключением или назначением на минимальный срок ГК предупреждает раннее развитие ОП и повышение риска переломов.

## ГЛАВА 2. РОЛЬ ФЕТУИНА-А В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

ФА — это неколлагеновый гликопротеин, который синтезируется печенью и обладает широким спектром биологических функций. Предполагается, что он может участвовать в иммуновоспалительных [205, 209, 230, 259, 310], костно-деструктивных [258] и метаболических процессах [209, 273, 275]. Такое разнообразие биологических эффектов способствовало росту внимания ученых всего мира к данному гликопротеину.

В 1944 г. К. О. Pederson обнаружил в фетальной сыворотке быков белок, который был назван «Фетуин». Его крысиный гомолог выделили в форме сиалового гликопротеина с молекулярной массой 59 кДа [218] и костного кислого гликопротеина с массой 60 кДа [203]. Также выделенный из плазмы мышей «контртрипсин» оказался еще одним аналогом фетуина [97]. Человеческий гомолог фетуина длительное время носил название альфа2-гликопротеин Херемана–Шмида, или  $\alpha$ 2-HS glycoprotein [84]. Недавно был обнаружен второй член семейства фетуина, получивший название фетуин-В [220], что привело к изменению названия «оригинального» фетуина на ФА.

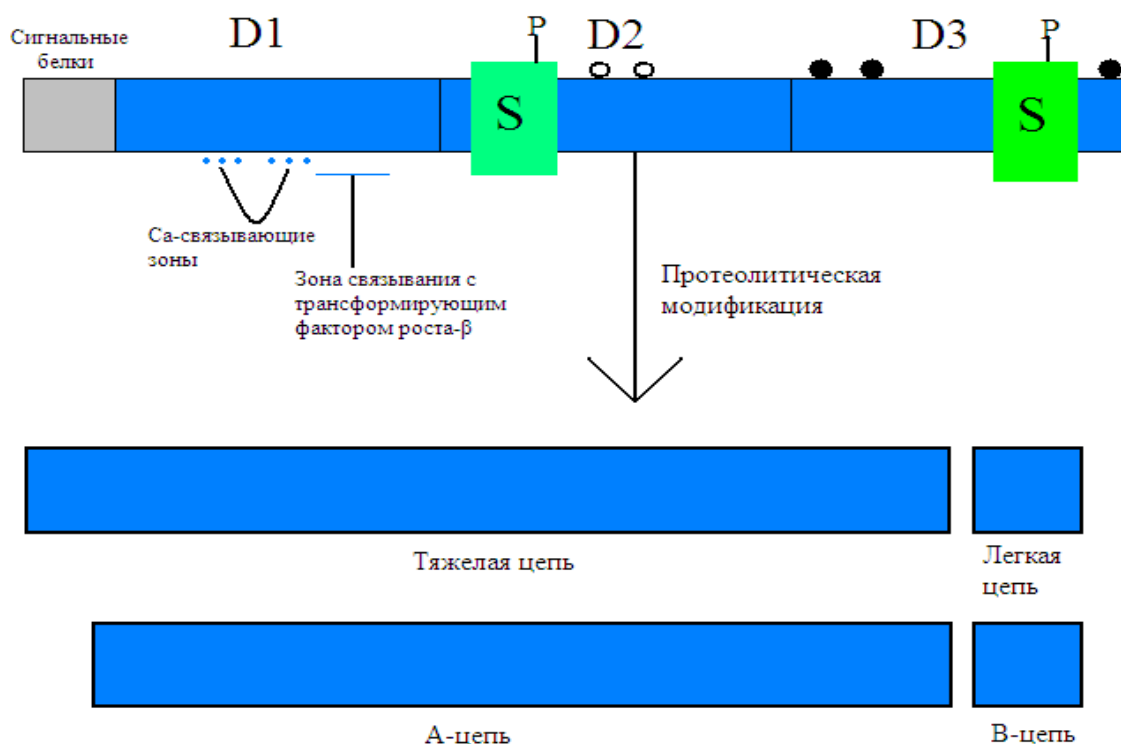
### 2.1. Фетуин-А: ген, структура и посттрансляционные изменения

У человека ген ФА носит название  $\alpha$ 2-heremans-schmid glycoprotein gene (AHSGg) и расположен на 3 хромосоме (3q27) [250] и содержит семь экзонов и шесть интронов [224]. Одна молекула мРНК кодирует одноцепочечный предшественник ФА [177]. Транскрипционная активность гена ФА регулируется несколькими белками семейства ССАТ/энхансер-связывающихся белков (ССАТ-enhancer-binding proteins) (С/ЕВР- $\beta$ ) и сайтами связывания NF-1 [39].

ФА является представителем суперсемейства цистатина, кластера ингибиторов цистеиновых протеаз [84]. В его структуру входят два аминоконцевых цистатино-подобных домена D1 и D2 и карбоксил-концевой

домен D3 [86]. Однако, несмотря на наличие цистатино-подобных доменов, он не способен ингибировать папаин. Предполагается, что ФА может являться эндогенным ингибитором одной из металлопротеиназ — меприна [111].

Анализ строения ФА показал, что он обладает высоким аффинитетом к апатиту. Домен D1 обладает спираль-петля-спираль мотивом, что позволяет ФА связывать кальций [112] (рисунок 4). Кроме того, большое количество аспарагиновых и глутаминовых остатков на  $\beta$ -участке домена D1 отвечает за связывание с гидроксиапатитом [48]. Также домен D1 способен связывать белки семейства TGF- $\beta$  (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Строение и посттрансляционная модификация ФА:

S — фосфорилированные Ser сайты; ○ — N-связанные сайты гликозилирования;  
● — O-связанные сайты гликозилирования

Молекула ФА подвержена нескольким посттрансляционным модификациям. Так, может проходить протеолитическое расщепление ковалентной дисульфидной связи между N-концом тяжелой и C-концом легкой цепи [155] (схема 1). В редких случаях такого протеолиза формируется А цепь — результат дополнительного отщепления 40 аминокислот от C-конца тяжелой цепи и В-цепь, идентичная легкой цепи [177] (схема 1). Доказано, что отсутствие C-концевого остатка тяжелой цепи «связывающего пептида» ассоциируется с несколькими патологическими состояниями, в частности — сепсисом [215]. Другой формой посттрансляционной модификации является фосфорилирование сериновых окончаний. В физиологических условиях фосфорилирование происходит в Сер138 и Сер330 окончаниях [103] (схема 1). Фосфорилированная форма ФА участвует в ингибировании сигнального пути инсулина [36] и формировании фетуин-минеральных комплексов, защищающих от эктопической кальцификации [194]. Кроме прочего, окончания Асн156 и 176 идентифицированы как зоны N-гликозилирования, а окончания Тре256, Тре 270 и Сер346 — O-гликозилирования [95, 332]. Модификации этих зон могут значимо изменять функции ФА.

## **2.2. Образование и регуляция уровня фетуина-А**

В период эмбриогенеза ФА экспрессируется большим количеством органов и тканей: головным мозгом, печенью, почками, костной тканью, легочной и сердечно-сосудистой системами [85]. Однако с момента рождения основным органом, ответственным за синтез и секрецию в кровь ФА, становится печень [78]. Хотя большая часть секретированного ФА откладывается в костной ткани, сами остеобласты обладают способностью его синтезировать [59].

ФА относится к негативным белкам острой фазы, так как его сывороточная концентрация обратно коррелирует с активностью острого воспаления или других видов стресса [229]. Доказано, что уровень ФА ниже нормальных значений у пациентов с травмами [302] и острыми воспалительными процессами на фоне

бактериальных инфекций [176]. В физиологических условиях относительно высокий базовый уровень мРНК ФА обусловлен функционированием С/ЕВР и NF-1 сайтами в промоторе ANSGg [39]. Интактные гепатоциты экспрессируют длинные изоформы С/ЕВР, которые обладают всеми трансактивационными доменами. Однако в условиях острого воспаления функция гепатоцитов изменяется и происходит экспрессия более коротких изоформ С/ЕВР, что и приводит к снижению уровня ФА [92].

При исследовании активности гена ФА на культурах клеток было доказано, что ФНО- $\alpha$  снижает его экспрессию в печени крыс [70], а ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  — в печени человека [69]. С другой стороны, дексаметазон и высокие концентрации глюкозы повышают его экспрессию [284, 320]. При исследовании культуры печеночных клеток было показано, что жирные кислоты способствуют связыванию NF- $\kappa$ B с промотором гена ФА, что увеличивает его секрецию [68]. Также активность промотора гена ФА и, соответственно, его сывороточный уровень различаются в зависимости от генотипа и определенных однонуклеотидных полиморфизмов. -843А аллель ассоциируется более высокой активностью промотора гена, нежели -843Т. Таким образом, у лиц с -843АА генотипом сывороточный уровень ФА был выше, чем у лиц с -843АТ или -843ТТ [129].

### **2.3. Взаимосвязь фетуина-А с костным обменом и минерализацией**

Основным механизмом влияния ФА на костный метаболизм является его способность к связыванию кальция и членов суперсемейства TGF- $\beta$ . Известно, что большое количество растворимых факторов (гормонов и цитокинов) вовлечены в развитие костной ткани и костное ремоделирование. Ключевая роль в этом процессе принадлежит суперсемейству белков TGF- $\beta$ , в частности TGF- $\beta$ , и костному морфогенетическому белку (bone morphogenetic protein — BMP) [139]. Биологические эффекты различных изоформ TGF- $\beta$  проявляются при их

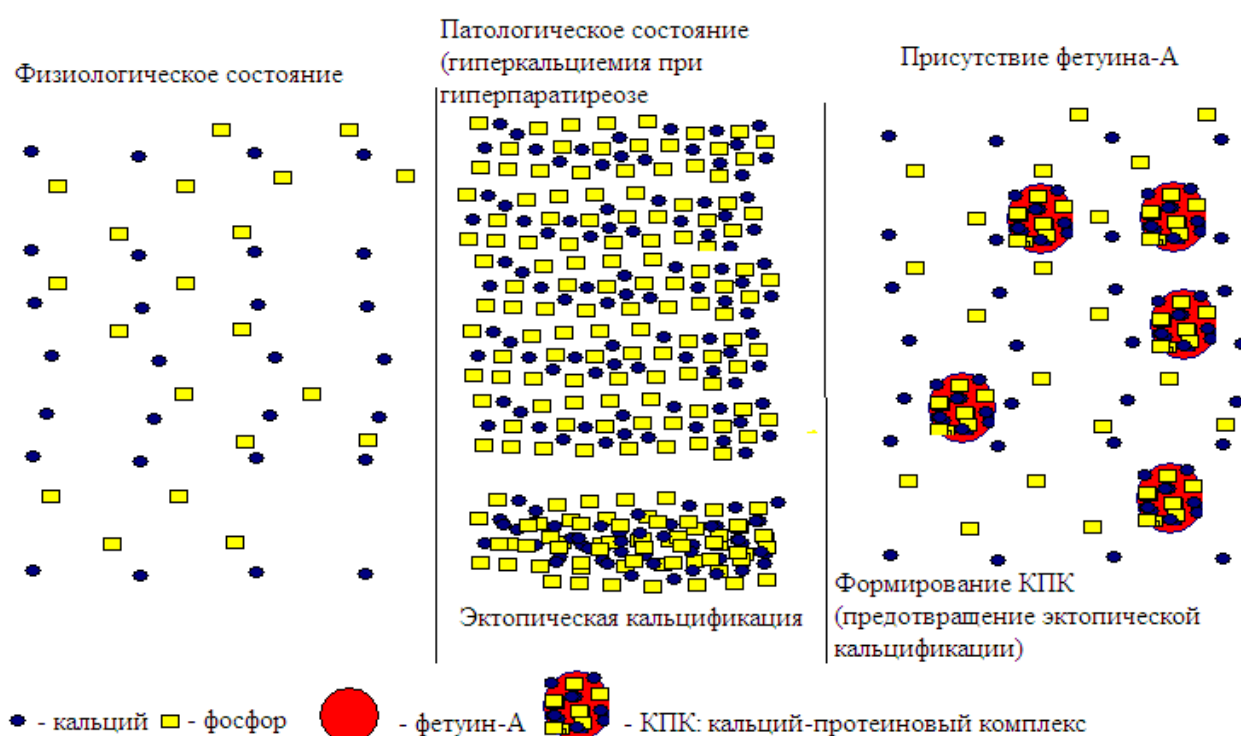
связывании с одним из специфических рецепторов – T $\beta$ RI, либо T $\beta$ RII. Наличие же высоких концентраций ФА в костной ткани определило высокий интерес ученых к его роли в костном метаболизме [294].

Должный уровень ФА необходим для обеспечения адекватного остеогенеза. Он конкурентно связывает и блокирует TGF- $\beta$  и BMP за счет наличия идентичного с T $\beta$ RII сайта [77]. Доказано, что оптимальная концентрация TGF- $\beta$  необходима для дифференциации костной ткани, а высокая — ингибирует минерализацию. Однако адекватная минерализация невозможна при добавлении ФА к оптимальному уровню TGF- $\beta$  [43]. Таким образом, адекватный остеогенез основан на сложном балансе между уровнями ФА и TGF- $\beta$ .

ФА участвует в обмене костной ткани в постнатальном периоде. Исследование значения ФА на формирование костной ткани проводилось на мышцах, не способных к его выработке. Они были фертильны, развиты и не проявляли грубых анатомических отклонений [138]. Однако при их детальном обследовании были выявлены нарушения в дифференциации хондроцитов и дезорганизации ростовой пластинки, что приводило к уменьшению размера длинных костей [282]. Более того, были усилены биологические эффекты TGF- $\beta$  — кортикальный слой костей был толще, отмечалось ускоренное костное remodelирование и увеличенное количество остебластов.

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что, несмотря на общность остеогенеза и минерализации, это процессы не всегда скоординированы [225]. Так, участвуя в остеогенезе, ФА является физиологическим ингибитором системной кальцификации. Это было продемонстрировано: в *in vitro*-исследовании, где он ингибировал формирование апатитных комплексов в культуре остеобластов, обработанных  $\beta$ -глицерофосфатом [264]; в бесклеточной среде, где определялся уровень преципитации соли [262]; на фетуин-дефицитных мышцах, у которых выявлялась кальцификация мелких сосудов почек, легких и паравертебральных мышц, при соблюдении диеты богатой кальцием и витамином Д [167].

ФА участвует в формировании водорастворимых минеральных комплексов [167], которые включают в себя сам гликопротеин, кальций и фосфат. Такие комплексы были в разное время названы фетуин-минеральными или кальций-протеиновыми. Таким образом, ФА предупреждает перенасыщение ионами минералов и эктопическую кальцификацию (рисунок 5). Однако имеются противоречивые данные о составе и форме данных комплексов [113, 194].

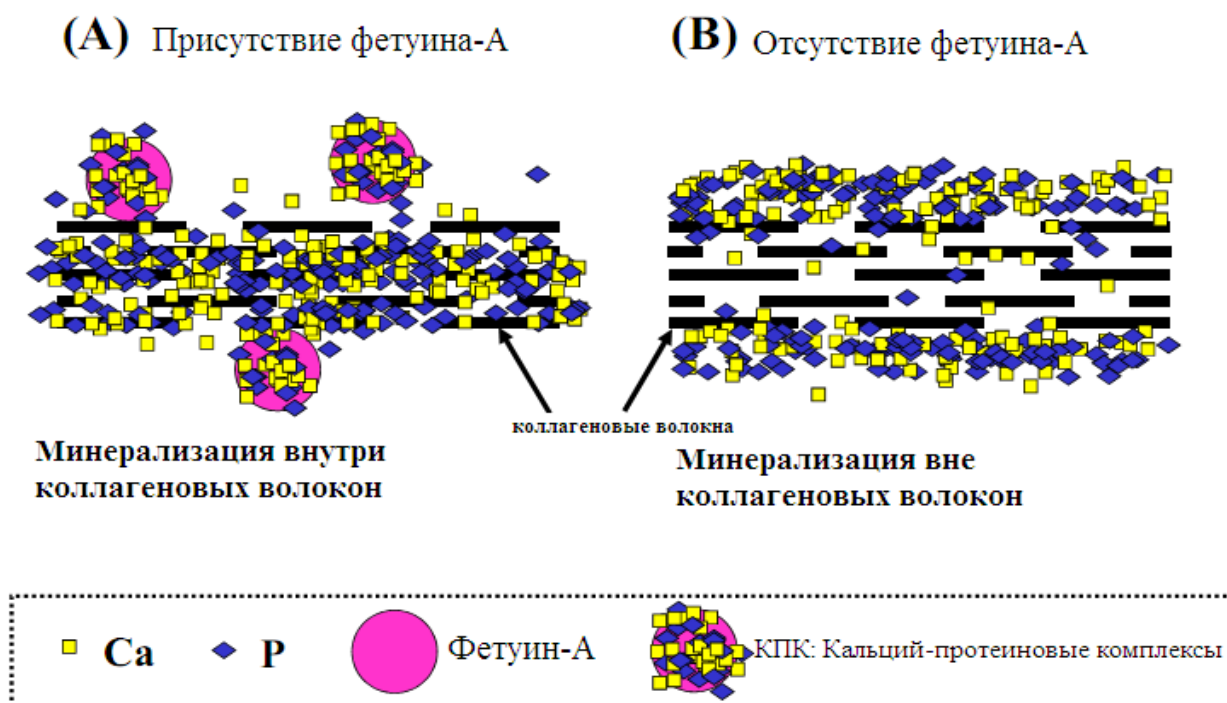


**Рисунок 5.** Роль ФА в поддержании гомеостаза кальция в организме и образовании КПК

Кальций-протеиновые комплексы (КПК) обнаруживаются в крови в условиях кальцификационного стресса [105]. Впервые их обнаружили при лечении крыс высокими дозами этидроната (бисфосфоната, избыток которого ингибирует костную минерализацию путем выведения кальция и фосфатов из костей в кровотоки) [240]. Также их обнаруживают у крыс со смоделированной лечением витамином-Д сосудистой кальцификацией, аденин-стимулированной почечной недостаточностью [194, 242]. Гемодиализ больных с хронической почечной недостаточностью также приводит к увеличению количества КПК [242].



Известно, что коллаген I типа является основным компонентом костной ткани. Его волокна избирательно-проницаемы — малые молекулы, такие как кальций, соли фосфора и некоторые белки, могут свободно проникать внутрь, в то время как крупные молекулы (ФА, альбумин и другие) располагаются снаружи [137]. Предполагается, что наличие ФА блокирует кальцификацию вне волокон, что сопровождается диффузией кальция и солей фосфора внутрь. В ряде опытов было продемонстрировано, что при отсутствии ФА минерализация происходит преимущественно вне волокон [241, 291, 291] (рисунок 6).



**Рисунок 6.** Роль ФА в минерализации коллагеновых волокон

Таким образом, ФА оказывает значительное влияние на процессы костного ремоделирования и эктопической кальцификации. Изменение его сывороточного уровня может приводить к нарушению костного обмена и инициации процессов патологической кальцификации, которые усугубляют течение основного заболевания.

#### **2.4. Фетуин-А и его роль в обмене веществ**

ФА ингибирует сигнальный путь инсулина и индуцирует дисфункцию адипоцитов. Очищенный и фосфорилированный ФА способен ингибировать тирозинкиназный сигнальный путь инсулинового рецептора *in vitro* [193, 246] и снижать его митогенность [36]. Он блокирует фосфорилирование  $\alpha$ -цепи инсулинового рецептора при стимуляции последнего инсулином [192]. Это способствует снижению функциональной активности инсулина и, как следствие, развитию инсулинорезистентности.

Интересные данные были получены при введении большого количества очищенного ФА в культуру адипоцитов человека. Так, наблюдалось снижение экспрессии мРНК адипонектина (классического «адипокина» — гормона жировой ткани) [114, 146] и увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [68]. Однако в международной литературе есть и обратные данные, где демонстрировалось наличие отрицательной взаимосвязи между уровнем данного гликопротеина и теми же провоспалительными медиаторами [209, 310] и способность ФА уменьшать зону воспалительного повреждения в условиях экспериментальной ишемии головного мозга крыс [313]. Таким образом, ФА оказывает влияние на разные ткани организма, что сопровождается изменением их функциональной активности.

#### **2.5. Фетуин-А и воспаление**

Развитие воспалительного процесса как реакции на инфекцию или повреждение сопровождается изменением синтеза и секреции определенных белков в печени, известных как «белки острой фазы». Если их концентрация возрастает в ответ на развитие воспаления, то они относятся к «положительным белкам острой фазы», снижается — «негативным белкам острой фазы». Согласно

данным литературы ФА при разных условиях демонстрирует свойства как позитивного, так и негативного белка острой фазы.

ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  способствуют снижению печеночной экспрессии ФА [69, 180]. Так, в концентрации 10–50 нг/мл ИФН- $\gamma$  снижал экспрессию ФА на 50–70% в клетками гепатомы HepG2 [180]. В экспериментальных условиях эндотоксемии и сепсиса (лигирование и пунктирование слепой кишки) происходит зависимое от времени снижение концентрации циркулирующего ФА с 2–6 ч от начала процесса, с достижением минимальной (50–60% от начального уровня) — к 24–48 ч. Затем происходит нарастание концентрации вплоть до нормальных цифр к 72 ч с момента окончания патологического процесса [180]. У пациентов с рядом других патологических состояний (панкреатит [170], хроническая болезнь почек [199] и РА [259]) также отмечается снижение концентрации ФА на 20–30% от нормальных значений, что обратно коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 при панкреатите [170]) и уровнем смертности [199].

Однако при росте концентрации амфотерина (известного как белок 1 высокомолекулярной группы — HMGB-1 (high mobility group box-1), «позднего» провоспалительного цитокина) отмечается повышение экспрессии ФА. HMGB-1 вырабатывается макрофагами и моноцитами в ответ на рост концентраций патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (эндотоксинов) [134, 310] и эндогенных цитокинов (ФНО и ИФН- $\gamma$ ) [248, 310] и индуцирует экспрессию различных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии [165, 186, 231, 232, 333] за счет связывания с рецептором конечных продуктов гликирования (advanced glycation end-products receptor – RAGE), TLR2 или TLR4 [66, 232, 333]. В ряде работ была продемонстрирована эффективность HMGB-1-нейтрализующих антител [243, 329, 310] и ингибиторов (ацетоуксусный эфир, эпигаллокатехин галлат и др.) [179, 296] в лечении летальной эндотоксемии и сепсиса. Таким образом, некоторые исследователи относят ФА к позитивным белкам острой фазы.

Идет активное изучение влияния самого ФА на воспалительный процесс. Он является опсоном для катионных полиаминов (спермин, спермидин и путресцин), а его взаимодействие с иммунными клетками может оказывать влияние на врожденный иммунитет [312]. Стимуляция макрофагов липополисахаридами (100 нг/мл в течение 2 ч) приводила к снижению уровня ФА на 40%. В свою очередь, введение ФА (100 мкг/мл) в культуру макрофагов, обработанных липополисахаридами, приводило к повышению его внутриклеточной концентрации на 30–50% [314], что указывает на наличие у них возможности «поглощения» данного гликопротеина из окружающей среды. Более того, введение высоких доз ФА (около 3,5 мг/мл) приводило к полной остановке эндотоксин-индуцированной выработки ИЛ-1 и оксида азота в культуре макрофагов [83]. В значительно меньших концентрациях (около 100 мкг/мл) высокоочищенный ФА полностью обрывает высвобождение HMGB1 и ИФН- $\gamma$  в липополисахарид-стимулированных клетках [180]. Таким образом, ФА является не только белком острой фазы, но и проявляет характеристики противовоспалительного вещества.

В ряде экспериментов было подтверждено предположение о наличии противовоспалительных свойств у ФА. В условиях каррагенин-индуцированного отека лап мышей локальное введение спермина дозозависимо ингибировало развитие отека тканей [335]. Внутривентральное введение ФА (от 5 до 500 мг/кг) в том же эксперименте дозозависимо снижало развитие патологического процесса [221]. В свою очередь, использование ФА-нейтрализующих антител полностью обрывало блокирование развития отека лап по ФА-опосредованным механизмам, что указывает на его значимость для данного противовоспалительного эффекта.

В условиях ишемического повреждения головного мозга спермин обладает протективными функциями, за счет ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов [178, 266, 335, 338] и очищении от цитотоксических свободных радикалов [102]. Однако уровень спермина в экспериментальных условиях ишемии головного мозга снижается и, более того,

под воздействием оксидазы полиаминов он конвертируется в цитотоксичные метаболиты [135]. Также отмечается чрезмерный приток ионов кальция, что сопровождается нарушением кальциевого равновесия. В свою очередь, увеличение проницаемости гемато-энцефалического барьера способствует, в частности, увеличенному проникновению молекул ФА в ткани головного мозга. Он, в свою очередь, участвует в захвате ионов кальция и связывается со спермином, блокируя их патологическое действие. Изложенное выше было подтверждено экспериментально, когда раннее введение в системный кровоток ФА способствовало снижению повреждения тканей головного мозга, что также сопровождалось снижением высвобождения молекул HMGB1 и ингибированием экспрессии провоспалительных цитокинов (в частности ФНО- $\alpha$ ) [313].

Интересные данные были получены в экспериментальных условиях летальной эндотоксемии у мышей. *In vitro* спермин не оказывал защитного эффекта от летального сепсиса, однако на экспериментальной модели летальной эндотоксемии был обнаружен протективный, дозо-зависимый эффект. Это сопровождалось изменением системного аккумуляирования HMGB1 и других цитокинов (в числе прочих: ИЛ-6, тканевого ингибитора металлопротеиназы 1, белка хемотаксиса моноцитов-1, воспалительного белка макрофагов-2 и т.д.) [338]. Однако в высоких дозах введение спермина сопровождалось снижением выживаемости мышей. Предполагается, что данный процесс обусловлен ферментативным превращением спермина в его цитотоксичные метаболиты (3-аминопропанал и др.).

ФА продемонстрировал большой терапевтический потенциал при экспериментальных моделях летальных системных воспалительных заболеваний. Введение ФА (от 20 до 100 мг/кг) оказывало дозозависимую защиту от летальной эндотоксемии. При введении ФА от 24 до 48 ч после развития патологического процесса процент выживаемости увеличивался с 45% до 90% [180]. ФА-дефицитные мыши C57BL/6J были более подвержены развитию летальной эндотоксемии и септическому инсульту, чем их дикие сородичи, что

дополнительно указывает на важное значение данного гликопротеина в патогенез системных воспалительных процессов [313].

Считается, что основной точкой приложения ФА при воспалительном процессе является изменение уровня HMGB1. В процессе развития эндотоксемии [310] или сепсиса [329] происходит нарастание концентрации HMGB1 и снижение концентрации ФА. При этом есть данные, что нарушение экспрессии ФА сопровождается ростом концентрации HMGB1, а введение ФА приводит к снижению его концентрации [180]. В настоящий момент взаимосвязь ФА и воспаления до конца не изучена. Предполагается, что он может способствовать деградации молекулы HMGB1 по аутофаго-зависимому механизму, либо усиливает макрофаг-регулируемое разрушение и удаление апоптозных нейтрофилов, чем предупреждает вторичный некроз с пассивным высвобождением повреждающих молекул (протеаз, свободных радикалов, HMGB1 и др.) [140, 184].

В настоящий момент есть ряд работ, где была продемонстрирована взаимосвязь между ФА и воспалительными заболеваниями суставов. Так, S. Ozturk с соавторами в 2014 г. выявили обратную корреляционную взаимосвязь между ФА и показателями активности псориатического артрита (composite psoriasis disease activity index (CPDAI), psoriasis area and severity index (PASI), высокочувствительный СРБ (вчСРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ)) [226]. К. Inoue с соавторами также выявили обратную корреляционную взаимосвязь между ФА и СРБ, СОЭ у пациентов с РА [128]. В 2007 г. Н. Sato с соавторами указали, что уровень ФА в крови больных РА ниже, чем в группе условно здоровых лиц. Также ими была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между изучаемым гликопротеином и такими острофазовыми показателями, как СРБ и СОЭ. Более того, в своей работе они указали на отсутствие взаимосвязи между уровнем ФА и наличием аортальной кальцификации, связав последнюю с кумулятивной дозой ГК [259].

Средний уровень ФА в группе условно здоровых лиц различается в исследованиях. Так, в исследовании S. Ozturk средний уровень ФА в данной

группе составил 1442 мкг/мл [226], в работе Н. Harman — 418 мг/л [108], у I. Tekeoglu — 1052 г/л [290], у К. Inoue — 27,6 мг/дл [128]. Это может быть 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, возможно, имеются этнические особенности в экспрессии генов, кодирующих синтез и секрецию ФА.

Таким образом, изучение уровня ФА может усовершенствовать понимание воспалительного процесса и способствовать созданию новых лекарственных средств, обладающих противовоспалительными и остеопротективными свойствами.

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Под наблюдением находились 140 человек, из которых 110 с верифицированным диагнозом РА и 30 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, находились на амбулаторном лечении в клинико-диагностическом отделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского» (ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского») и на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «ГКБ СМП № 25» г. Волгограда в период с 2016 по 2018 г., где им было проведено первичное полное клинко-иммунологическое обследование. Остеоденситометрия и оценка композитного состава тела выполнялась всем пациентам на базе ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» на аппарате Lunar DPX Pro, General Electric, США.

Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения:

#### **Критерии включения:**

1. Возраст от 18 до 75 лет.
2. Наличие у пациента РА в соответствии с классификационными критериями РА (ACR/EULAR, 2010). Активность РА оценивалась согласно индексу активности заболевания DAS28 (disease activity score 28).
3. Пациенты, которые добровольно дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

#### **Критерии исключения:**

1. Сахарный диабет.



2. Злокачественные новообразования.
3. Терминальная стадия почечной недостаточности.
4. Цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.
5. Повышение уровня аланиновой трансаминазы более чем в 3 раза.

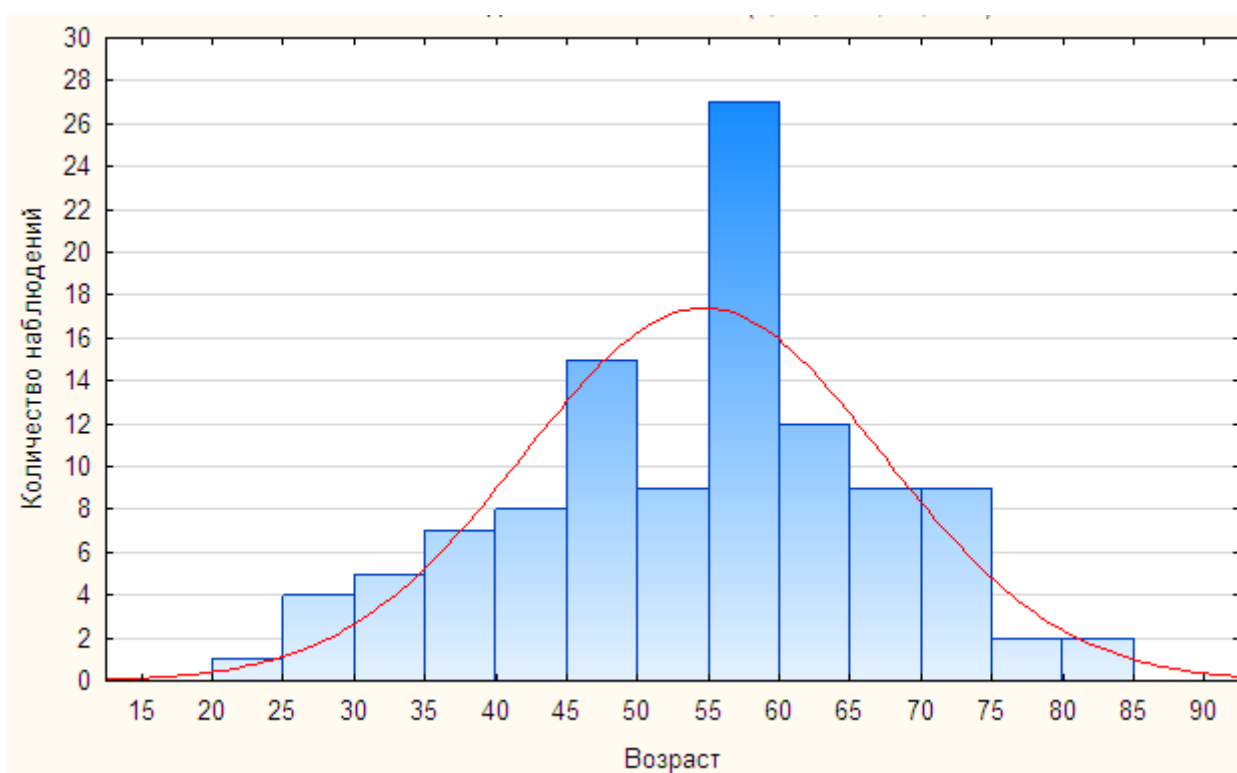
Все пациенты, находившиеся под наблюдением, обследовались однократно при обращении на амбулаторный прием или поступлении в стационар. Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, физикальное исследование, лабораторные и инструментальные исследования. Комплекс лабораторных тестов включал общеклинический анализ крови и мочи, глюкоза, С-пептид, инсулин, кальций, 25(ОН)Д<sub>2</sub>, С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТХ-I), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP – procollagen type I N-terminal propeptide), общая щелочная фосфатаза, вчСРБ в сыворотке крови, продукты деградации коллагена II типа (Cartilaps) мочи, креатинин мочи, а также общепринятые иммунологические показатели — РФ, АЦЦП. Иммуноферментным методом оценивался уровень ФА в сыворотке крови. Всем больным проводились следующие инструментальные исследования: рентгенография пораженных суставов с разделением на стадии по Штейнбрökerу, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, суставов кистей и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с программой Total Body.

Уровень ФА в сыворотке крови определялся «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест систем (Human Fetuin-A ELISA Biovender Cat № 191-0371) однократно.

При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании Европейской антиревматической лиги / Американского колледжа ревматологии (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology) – EULAR/ACR в 2010 г.

Оценка активности заболевания проводилась согласно индексу активности RA DAS28 (Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита «Ассоциации ревматологов России» от 2013 г).

Распределение пациентов с РА по возрасту представлено на рисунке 7, из которого видно, что большая часть пациентов моложе 60 лет, т.е. лица трудоспособного возраста. Из 110 больных РА — 102 (92,7%) женщины и 8 (7,3%) мужчины.



**Рисунок 7.** Распределение обследованных пациентов по возрасту

Распределение обследованных больных в зависимости от клинической стадии заболевания представлено на рисунке 8. Средняя длительность заболевания составила 9 лет (Me) [3(25%);16(75%)] лет. Пациентов с очень ранней стадией заболевания в исследовании не было.



**Рисунок 8.** Распределение обследованных пациентов по клинической стадии заболевания РА

Оценка активности патологического процесса проводилась с учетом клинических (выраженность артрита, число пораженных суставов, внесуставные проявления воспаления) и лабораторных показателей (степень увеличения СОЭ, СРБ) и по расчету индекса DAS28 с использованием визуального онлайн-калькулятора. По степени активности РА пациенты распределились следующим образом: с активностью 0 ( $DAS28 < 2,6$ ) был 21 человек (19,09%), с низкой степенью активности I ( $2,6 \leq DAS28 < 3,2$ ) – 12 пациентов (10,09%), со средней степенью активности II ( $3,2 \leq DAS28 < 5,1$ ) — 67 человек (60,09%), с высокой степенью активности III ( $DAS28 \geq 5,1$ ) – 10 пациентов (9,09%).

При определении стадии поражения суставов рентгенологически с выделением стадий по O. Steinbrocker у 10 больных выявлена I стадия заболевания (9,09%), у 37 — II (33,63%), у 54 — III (49,09%), у 9 — IV стадия РА (8,18%). По наличию эрозий больные распределялись следующим образом: неэрозивный артрит — у 23 человек (20,9%), эрозивный артрит — у 87 (79,1%).

Нарушение функции суставов обнаружено у всех больных. По способности к профессиональной деятельности и самообслуживанию больные разделены на 4

функциональных класса. 26 (23,6%) из них соответствовали I ФК, 62 — II ФК (56,4%), 19 — III ФК (17,3%), 3 — IV ФК (2,7%) — нуждались в посторонней помощи (рисунок 9).



**Рисунок 9.** Распределение обследованных пациентов по ФК

При определении РФ в периферической крови с помощью реакции латекс-агглютинации серопозитивный РА выявлен у 85 больных (77,3%), серонегативный — у 25 пациентов (22,7%).

При определении АЦЦП в периферической крови с помощью иммуноферментного анализа у 74 пациентов (67,2%) было выявлено их наличие (более 20 ед/мл).

В группе больных, находившихся под наблюдением, у 22 пациентов (20%) были выявлены внесуставные проявления заболевания. Из внесуставных проявлений РА у пациентов было диагностировано: ревматические узелки — у 15 (13,6%), генерализованная амиотрофия — 11 (10%), лимфаденопатия — 8 (7,27%), кожный васкулит — у 3 (2,72%), интерстициальное заболевание легких — 1 (0,9%).

У 59 больных (53,6%) с РА были диагностированы следующие осложнения: генерализованный остеопороз выявлен у 52 человек, у 23 человек — анемия хронического заболевания, у 21 — остеоартроз, из которых 15 была проведена артропластика, у 2 — асептический некроз головок бедренной кости.

Среди сопутствующих заболеваний были подтверждены: гипертоническая болезнь у 27 пациентов (24,5%), ишемическая болезнь сердца — 14 пациентов (13%), из которых 2 с инфарктом миокарда в анамнезе, бронхиальная астма — 6 пациентов (5,45%), хроническая обструктивная болезнь легких — 3 пациента (2,7%), желчекаменная болезнь — 11 (10%), жировой гепатоз — 4 (3,6%), мочекаменная болезнь — 6 пациентов (5,45%), хроническая болезнь почек С3а — 21 пациент (19,1%), С3б — 8 пациентов (7,3%), заболевание щитовидной железы — 38 пациентов (34,5%), из которых у 30 узловый эутиреоидный зоб, 5 — диффузное увеличение размеров щитовидной железы, 3 — хронический тиреоидит.

Всем пациентам проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия на аппарате Lunar DPX GE, с целью определения МПКТ и выявления остеопороза. Женщинам старше 50 лет в постменопаузальном периоде диагноз остеопороза выставлялся на основании критериев ВОЗ: снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника или бедре  $\geq 2,5$  стандартных отклонений ниже показателей молодых женщин, что соответствует отклонению критерия  $T \leq -2,5$ . Женщинам в постменопаузальном периоде, которым проводилось лечение ГК  $\geq 3$  мес, в дозе, эквивалентной 7,5 мг преднизолона и более диагноз остеопороза выставлялся по T-критерию  $\leq -1,5$  стандартных отклонений и/или при наличии низкоэнергетического перелома в анамнезе, подтвержденного медицинской документацией (заключение врача-рентгенолога), согласно Российским клиническим рекомендациями по остеопорозу от 2017 г. [13]. Женщинам в пременопаузальном периоде диагноз остеопороза выставлялся на основании рекомендаций международного общества клинической денситометрии по критерию Z (учитывает возрастные и гендерные нормы) и наличие патологических переломов костей [44]. В этой группе пациентов остеопороз

верифицируется при снижении показателя  $Z \leq -2,0$ , вне зависимости от факта приема ГК в анамнезе.

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.

Клинико-лабораторная характеристика больных представлена ниже, в таблице 3.

**Таблица 3.** Клинико-лабораторная характеристика больных РА

Параметры	Абс.
Возраст, года $M \pm SD$	54,4 $\pm$ 12,6
Пол (м; ж), n	8; 102
Наличие РФ, n (%)	85 (77,27%)
Наличие АЦЦП, n (%)	74 (67,2%)
Активность заболевания по DAS28-CRP $M \pm SD$ (95% ДИ)	3,659 $\pm$ 1,13 (95% ДИ: 3,44–3,87)
Клиническая стадия заболевания, n (%):	
очень ранняя –	0 (0%)
ранняя –	16 (14,5%)
развернутая –	39 (35,5%)
поздняя –	55 (50%)
Наличие остеопороза, n (%)	52 (47,2%)
вчСРБ, мг/л Me (Q1–Q3)	8,0 (2,73–23,4)
СОЭ, мм/ч Me (Q1–Q3)	28,11 (13–44)

*Примечание:* n — число пациентов; M — средняя арифметическая; Me — медиана; ДИ — доверительный интервал.

**Контрольную группу** составили 30 практически здоровых лиц, в которую вошли 27 женщин (90%) и 3 мужчин (10%) в возрасте от 26 до 62 лет. Средний

возраст составил  $50,3 \pm 9,1$  года. Обследованные лица соматически были практически здоровы и не имели заболеваний суставов. Группа пациентов с РА и контрольная группа были сопоставимы по возрасту ( $p=0,083$ ), полу ( $p=0,116$ ), ИМТ ( $p=0,302$ ), частоте выявления изменений в печеночной ткани по УЗИ ( $p=0,18$ ). У 6 человек из данной группы была компенсированная гипертоническая болезнь. У 8 человек имелся узловой эутиреоидный зоб, у 2 — желчекаменная болезнь, которые не требовали регулярного приема лекарственных препаратов.

## ГЛАВА 4. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

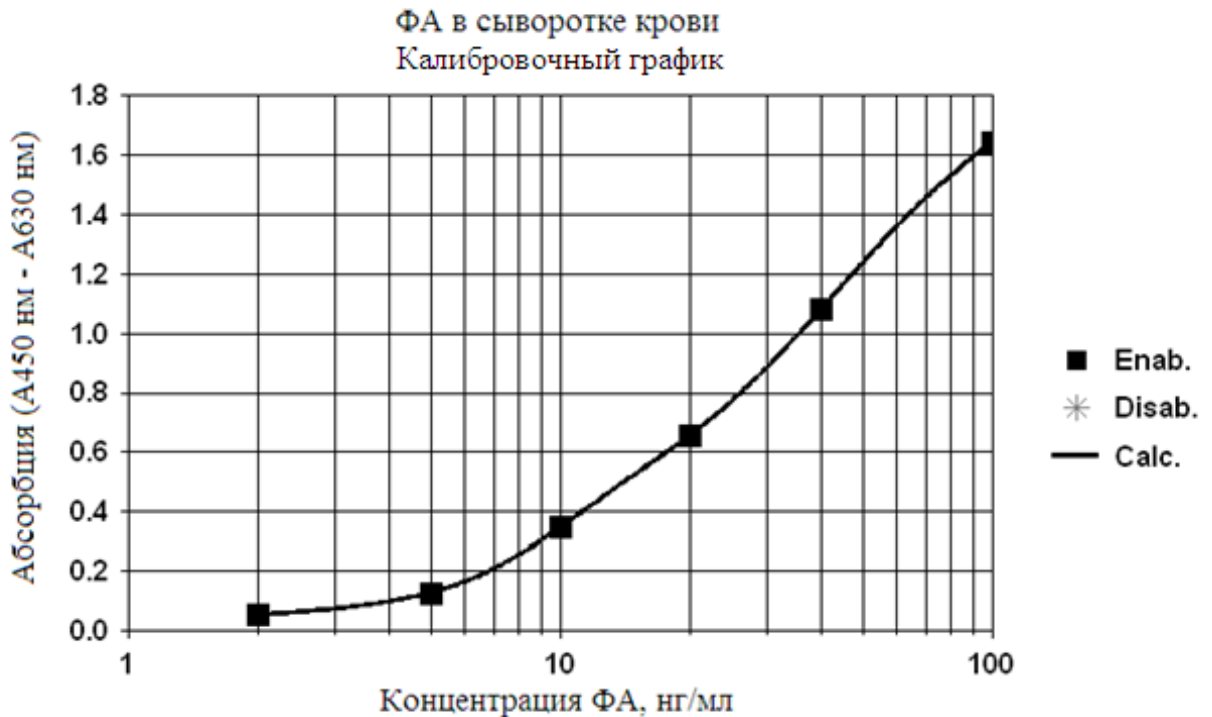
### 4.1. Определение уровня фетуина-А в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа

ФА является гликопротеином, который в постнатальном периоде синтезируется печенью в системный кровоток и депонируется в качестве неколлагенового белка в минерализованных костях и зубах. Уровень ФА в сыворотке крови определялся сэндвич-методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест систем (BioVendor Human Fetuin-A ELISA, Cat. No.:RD191037100, Чешская Республика). Набор предназначен для количественного определения ФА в сыворотке (плазме) крови, набор рассчитан на 96 определений (12 стрипов по 8 лунок), покрытых поликлональными антителами к человеческому ФА. Все образцы сыворотки и контроль наносились парно.

В соответствующие лунки вносилось 100 мкл калибратора, контрольного, разведенного буферного растворов и исследуемого материала и выдерживали в течение 60 мин при комнатной температуре (25°C) и встряхивании со скоростью 5 цикл/с. Далее лунки промывались отмывочным буфером трехкратно. В просушенные лунки вносилось 100 мкл конъюгата. Лунки накрывались и инкубировались в течение 60 мин при комнатной температуре и встряхивании. Лунки обрабатывались трехкратно промывочным раствором и в каждую добавлялось по 100 мкл субстрата. Планшет инкубировался 10 мин при комнатной температуре без встряхивания. В лунки добавлялось 100 мкл стоп-раствора для остановки ферментной реакции и измерялась оптическая плотность на фотометре MultiscanEX (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм.



По полученным результатам строился калибровочный график (рисунок 10), на котором откладывались по оси Y оптическая плотность, по оси X — концентрации ФА в стандартных образцах.

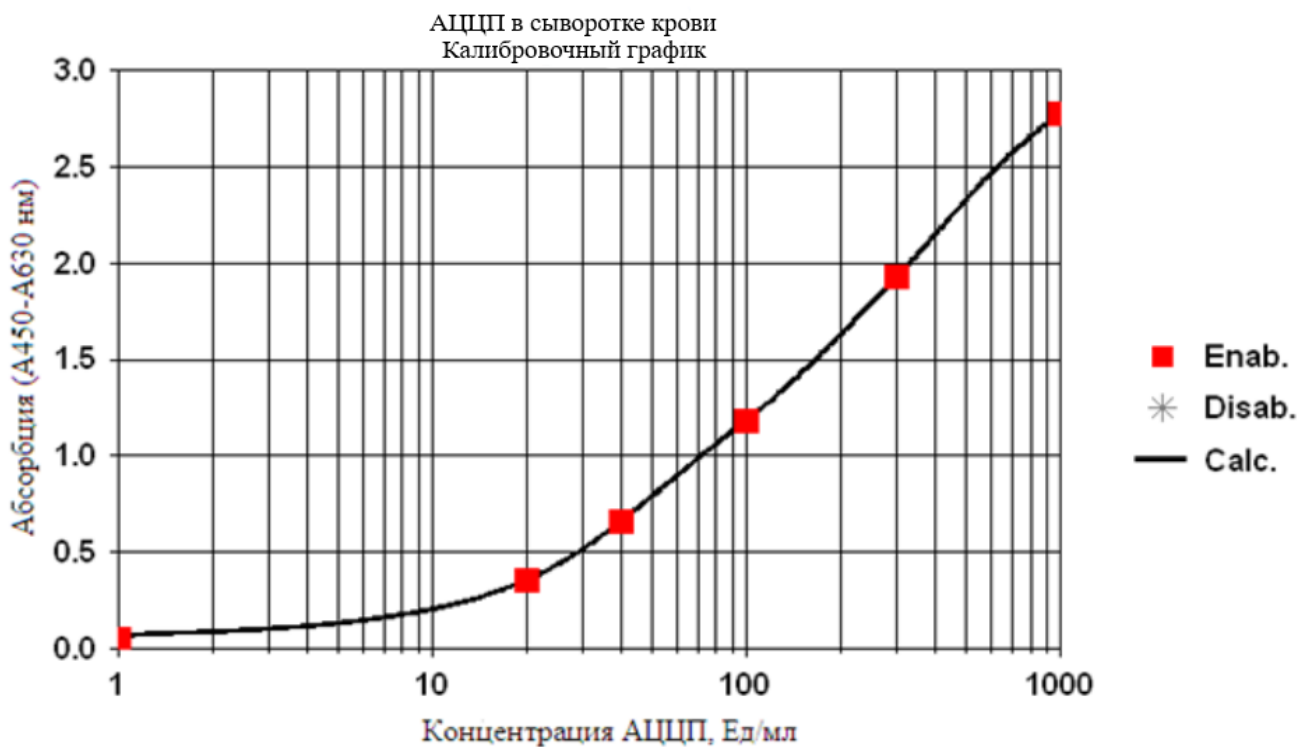


**Рисунок 10.** Калибровочный график сывороточного уровня ФА крови

#### 4.2. Дополнительные методы лабораторной диагностики

С диагностической целью, а также для оценки корреляции с изучаемыми показателями был проведен ряд иммунологических проб, позволяющих охарактеризовать иммунный статус больных РА. Определение уровня вчСРБ в сыворотке крови проводилось методом ИФА с помощью набора BIOMERICA (США, Cat. No.:7033). РФ выявлялся с помощью теста латекс агглютинации с помощью набора ЭКОлаб (Россия Cat. No.: 11.01). АЦЦП определялся методом

количественного ИФА с помощью набора ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРГ, Cat. No.: ORG 301). 25(OH)Д2 определялся методом количественного ИФА с помощью набора IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-57F1/AC-57F2). P1NP определялся методом количественного ИФА с помощью набора Cloud-Clone Corp. (США, Cat. No.: SEA957Hu). Уровень СТХ-I определялся количественным методом ИФА с помощью набора IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-02F1). Cartilaps мочи определялся количественным методом ИФА с помощью набора IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-10F1). Калибровочные кривые, полученные в результате исследования представлены ниже (рисунки 11–16).



**Рисунок 11.** Калибровочный график сывороточного уровня АЦЦП крови

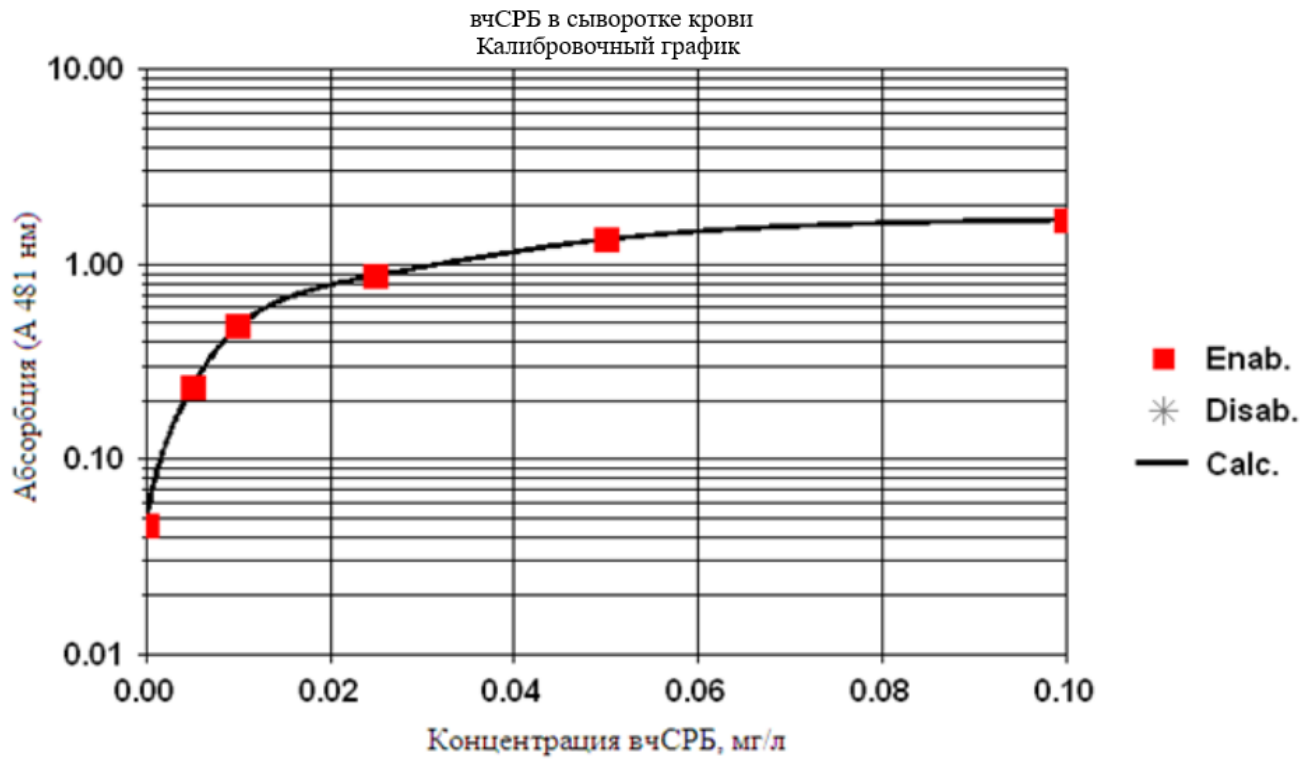


Рисунок 12. Калибровочный график сывороточного уровня вчСРБ крови

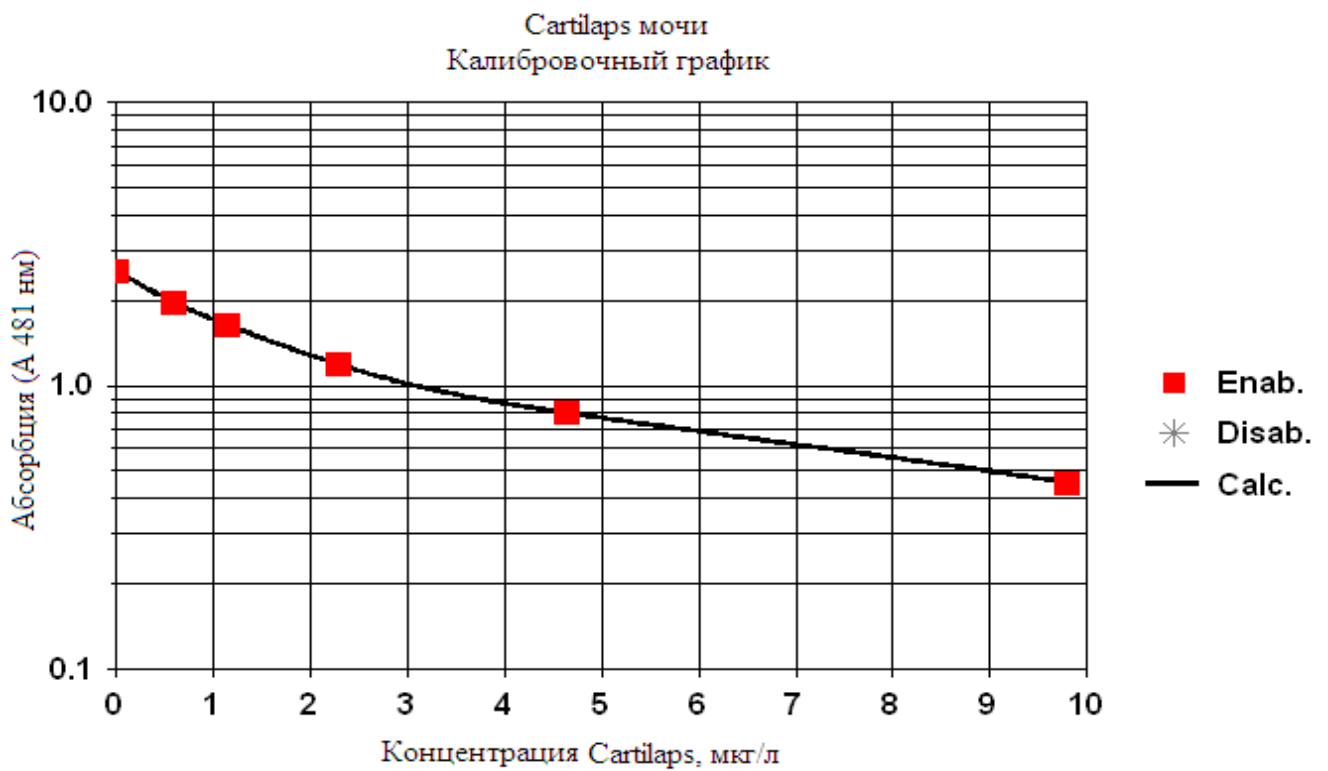
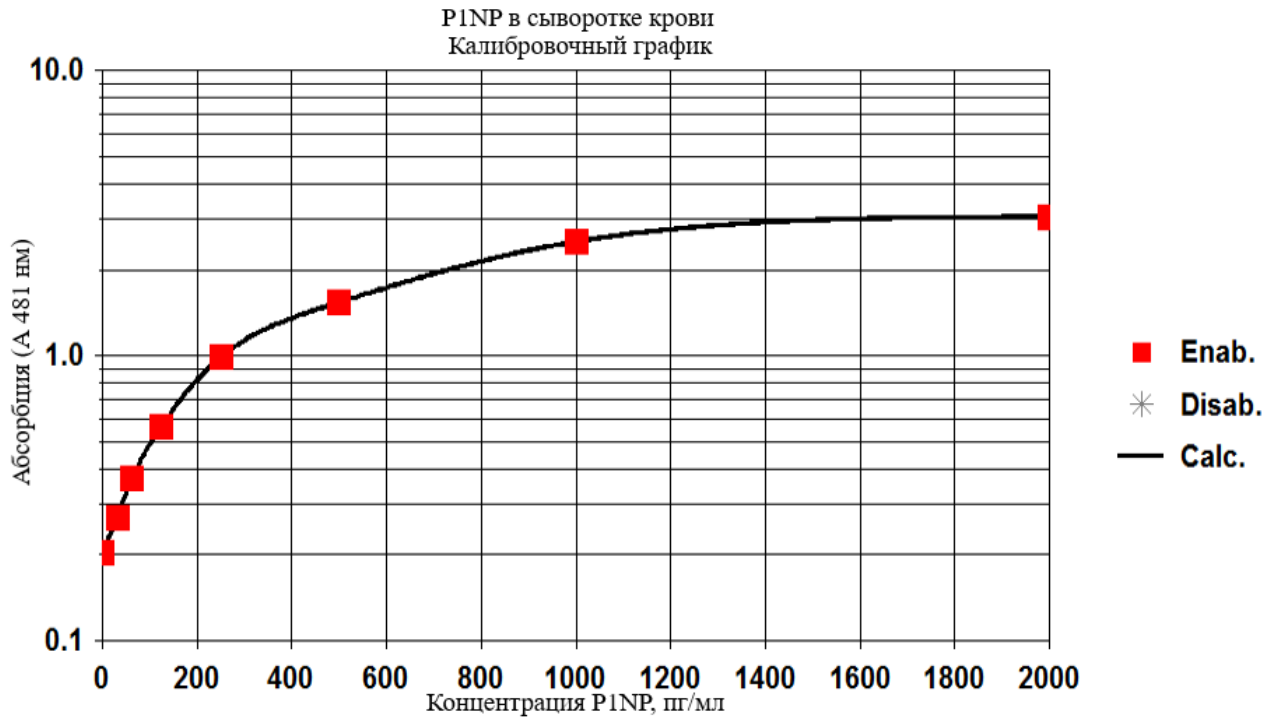
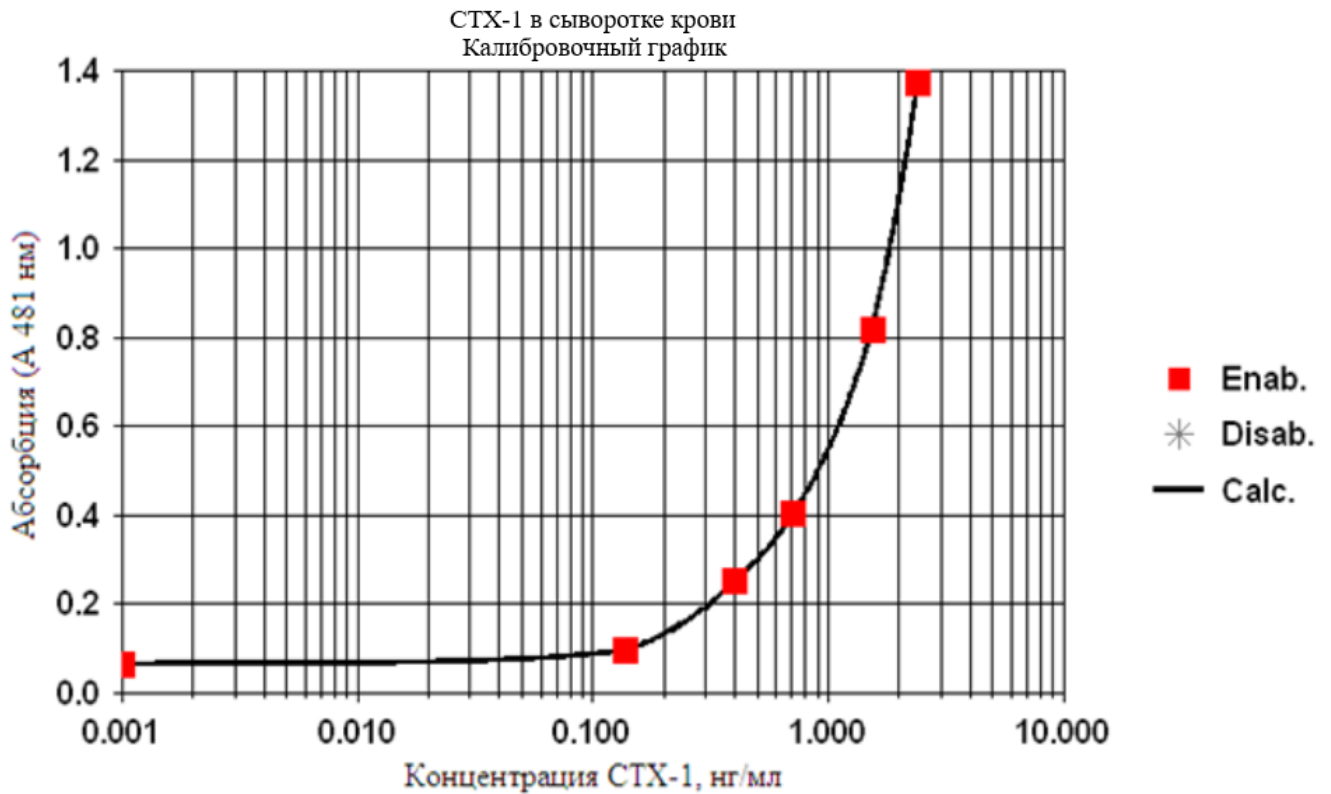


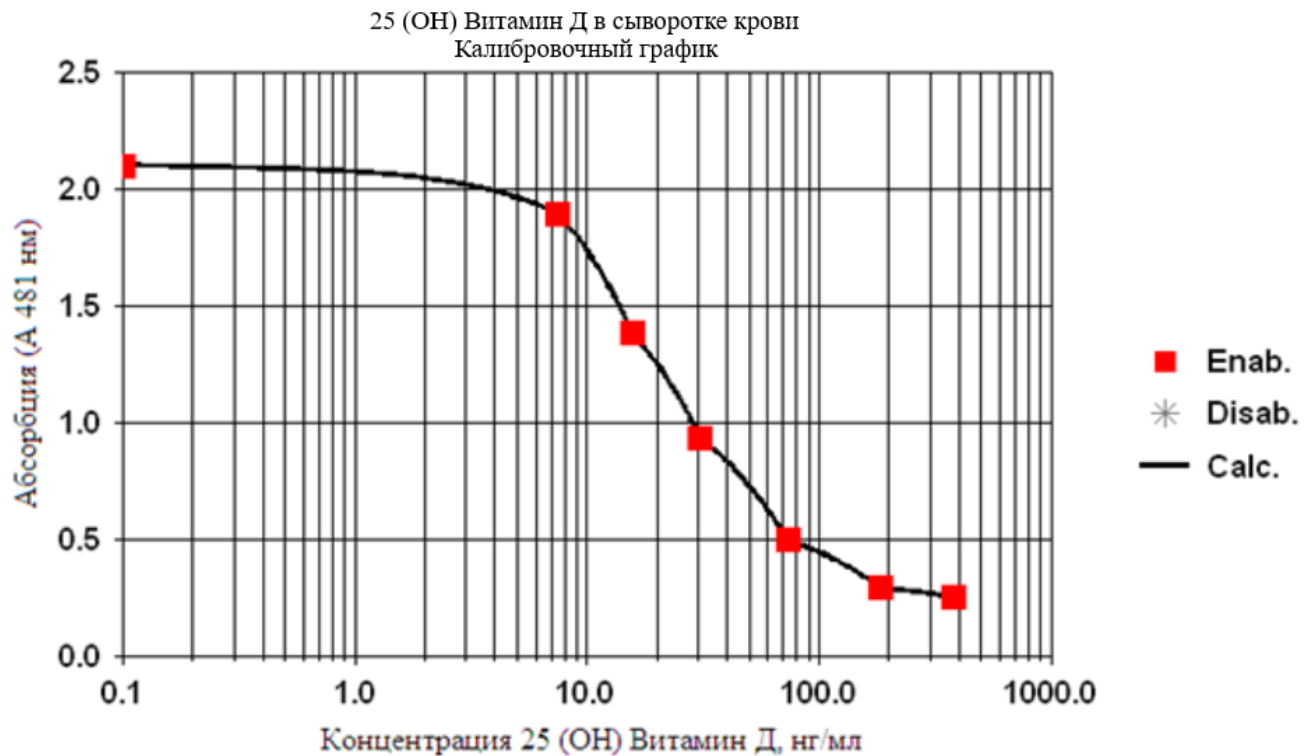
Рисунок 13. Калибровочный график уровня Cartilaps мочи



**Рисунок 14.** Калибровочный график сывороточного уровня P1NP крови



**Рисунок 15.** Калибровочный график сывороточного уровня СТХ-1 крови



**Рисунок 16.** Калибровочный график сывороточного уровня 25(ОН)Д<sub>2</sub> крови

### 4.3. Общеклинические методы исследования

Общеклинические лабораторные исследования выполнялись по общепринятым методикам. У больных проводился общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов (по показаниям — ретикулоцитов), общий анализ мочи с количественным определением протеинурии и микроскопическим исследованием. Биохимические анализы включали определение aminотрансфераз (аланиновой и аспарагиновой), креатинина крови и мочи, общего кальция сыворотки крови, общего кальция мочи. По показаниям проводилось исследование коагулограммы.

Критерии активности заболевания при РА оценивались по расчету индекса DAS28 с использованием визуально-аналогового калькулятора. ИМТ определялся как отношение веса к росту, выражался в кг/м<sup>2</sup>.

#### **4.4. Статистическая обработка полученных результатов**

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программы STATISTICA 12.0 для Windows. Различия между группами оценивали при помощи общепринятых параметрических и непараметрических критериев в зависимости от характера переменной и количества групп. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 5.1. Концентрация фетуина-А у больных ревматоидным артритом и практически здоровых лиц

Первым этапом 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. Группы с нормальным и повышенным уровнем ФА были объединены 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 ( $t = -2,03$ ;  $p = 0,044$ ). Уровень ФА был подвержен нормальному распределению (К-S  $d = 0,062$ ,  $p > 0,2$ ). Было исследовано различие уровня ФА в сыворотке крови между условно здоровыми лицами и больными РА в зависимости от его клинических проявлений. Данные представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Различие уровня ФА в сыворотке крови между условно здоровыми лицами и клинико-лабораторными характеристиками пациентов с РА.

Клинические проявления	Число больных	Уровень ФА, мкг/мл (M±SD)	Достоверность различий с условно здоровыми лицами
Наличие РФ			
РФ (+)	85	757,08±118,82	$p = 0,021$
РФ (-)	25	794,85±124,76	$p = 0,553$
Наличие АЦЦП			
АЦЦП (+)	74	732,3±118,16	$p < 0,001$
АЦЦП (-)	36	834,24±95,04	$p = 0,412$
Клиническая стадия			
Начальная стадия	16	768,38±95,8	$p = 0,206$
Развернутая стадия	39	776,51±130,02	$p = 0,187$
Поздняя стадия	55	757,19±121,58	$p = 0,032$

Активность заболевания			
Ремиссия	21	843,92±130,73	$p=0,289$
Низкая	12	843,57±104,93	$p=0,382$
Умеренная	67	742,37±98,85	$p=0,002$
Высокая	10	663,9±123,7	$p<0,001$
Наличие внесуставных проявлений			
Суставная форма	88	776,06±124,05	$p=0,120$
Внесуставные проявлениями	22	724,1±97,77	$p=0,005$
Наличие суставных эрозий			
Эрозивный	87	747,42±113,6	$p=0,005$
Неэрозивный	23	834,68±124,05	$p=0,470$
Рентгеновская стадия			
Стадия I	10	871,96±116,32	$p=0,129$
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	$p<0,001$
Функциональный класс			
I	26	837,87±89,2	$p=0,378$
II	62	760,27±126,64	$p=0,026$
III	19	705,76±89,3	$p<0,001$
IV	3	630,67±55,02	$p=0,005$
Наличие осложнений			
Без осложнений	51	803,26±90,99	$p=0,70$
С осложнениями	59	733,16±133,8	$p=0,001$
УЗ признаки поражения печени			
Жировой гепатоз	4	706,07±109,24	$p=0,078$
Диффузные изменения паренхимы	28	774,12±132,72	$p=0,193$
Без изменений	78	765,68±177,30	$p=0,053$

Примечание: УЗ — ультразвуковые.

Из данных, представленных в таблице 4, видно, что достоверное снижение уровня ФА, по сравнению с условно здоровыми лицами наблюдалось 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 ( $p = 0,0051$ ), II ( $p = 0,012$ ) и IV ( $p < 0,001$ ) рентгеновские стадии, II ( $p = 0,026$ ), III ( $p < 0,001$ ) и IV ( $p = 0,0049$ ) функциональные классы, наличие внесуставных проявлений ( $p = 0,0053$ ) и осложнений ( $p = 0,0013$ ).

Это косвенно подтверждает тот факт, что ФА можно отнести к белкам отрицательного острофазового ответа, маркеру остеодеструкции и, вероятно, важному звену аутоиммунных процессов в организме при РА.

## 5.2. Взаимосвязь отдельных клинических и лабораторных показателей в зависимости от уровня фетуина-А у больных ревматоидным артритом

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня ФА у пациентов с РА, больные были разделены 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), вторая ( $n = 87$ ) — с показателями, соответствующими рассчитанным пределам нормы (более 653,55 мкг/мл). Были изучены особенности клинической картины и лабораторных показателей в зависимости от уровня ФА. Данные представлены в таблице 5.

**Таблица 5.** Клинические проявления РА в зависимости от уровня ФА в сыворотке крови

Клинические проявления	С пониженным уровнем ФА, N=23, n (%)	С нормальным уровнем ФА, N=87, n (%)	$\chi^2$ , значение p
Наличие РФ			
РФ (+)	18 (78,26%)	67 (77,01%)	$\chi^2 = 0,016$ $p = 0,992$
РФ (-)	5 (21,74%)	20 (22,99%)	
Наличие АЦЦП			
АЦЦП (+)	22 (95,65%)	52 (58,62%)	$\chi^2 = 10,63$ $p = 0,005$
АЦЦП (-)	1 (4,35%)	35 (41,38%)	

Клиническая стадия заболевания			
Очень ранняя	0 (0%)	0 (0%)	$\chi^2=2,437$ $p=0,655$
Ранняя	1 (4,35%)	15 (17,24%)	
Развернутая	9 (39,13%)	30 (34,48%)	
Поздняя	13 (56,52%)	42 (48,28%)	
Активность заболевания			
Ремиссия	2 (8,7%)	19 (21,84%)	$\chi^2=19,39$ $p<0,001$
Низкая	0 (0%)	12 (13,79%)	
Умеренная	14 (60,87%)	53 (60,92%)	
Высокая	7 (30,43%)	3 (3,45%)	
Наличие внесуставных проявлений			
Суставная форма;	18 (78,26%)	70 (80,46%)	$\chi^2=0,003$ $p=0,950$
Внесуставные проявления	5 (21,74%)	17 (19,54%)	
Рентгеновская стадия			
Стадия I	0 (0%)	10 (11,49%)	$\chi^2=9,48$ $p=0,023$
Стадия II	4 (17,39%)	33 (37,93%)	
Стадия III	15 (65,22%)	39 (44,83%)	
Стадия IV	4 (17,39%)	5 (5,75%)	
Функциональный класс			
I	0 (0%)	26 (29,89%)	$\chi^2=12,384$ $p=0,006$
II	15 (65,22%)	47 (54,02%)	
III	6 (26,09%)	13 (14,94%)	
IV	2 (8,7%)	1 (1,15%)	
Наличие суставных эрозий			
Эрозивный	21 (91,3%)	66 (75,86%)	$\chi^2=1,77$ $p=0,180$
Неэрозивный	2 (8,7%)	21 (24,14%)	
Наличие осложнений			
Без осложнений	1 (4,35%)	50 (57,47%)	$\chi^2=18,56$ $p<0,001$
С осложнениями	22 (95,65%)	37 (42,53%)	
УЗ признаки поражения печени			
Жировой гепатоз	1 (4,35%)	3 (3,45%)	$\chi^2=0,05$ $p=0,974$
Диффузные изменения паренхимы	6 (26,09%)	22 (25,29%)	
Без изменений	16 (69,57%)	16 (71,26%)	

Примечание:  $\chi^2$  — критерий согласия Пирсона; УЗ — ультразвуковые.

Различия между группами были достоверны по уровню АЦЦП, уровню активности, рентгенологической стадии, функциональным классам и наличию осложнений (генерализованный остеопороз — у 52 пациентов (47,2%), вторичный остеоартроз — 21 (19%), анемия хронического заболевания — 23 (20,9%), асептический некроз одной из головок бедренных костей — 2 (1,8%). Вероятнее всего, снижение уровня ФА у больных с РА ассоциируется с длительностью и тяжестью заболевания.

### 5.3. Взаимосвязь уровня фетуина-А в сыворотке крови и минеральной плотности костной ткани при ревматоидном артрите

В результате проведения остеоденситометрии остеопороз был выявлен у 52 (47,2%) больных РА. Средний уровень ФА у пациентов с остеопорозом составил —  $733,6 \pm 135,84$  мкг/мл, у пациентов без остеопороза —  $794,36 \pm 97,7$  мкг/мл ( $Z=2,859$ ;  $p=0,004$ ), что соотносится с данными других авторов. Анализ внутригрупповой взаимосвязи уровня ФА с наличием остеопороза и остеопоретических переломов представлен в таблице 6.

**Таблица 6.** Внутригрупповая взаимосвязь уровня ФА с наличием остеопороза и остеопоретических переломов

Показатель	С пониженным уровнем ФА, N=23, n (%)	С нормальным уровнем ФА N=87, n (%)	Достоверность ( $\chi^2$ , p)
Остеопороз:			
С остеопорозом	20 (86,96%)	32 (36,78 %)	$\chi^2=18,373$ $p<0,001$
Без остеопороза	3 (13,04%)	55 (63,22 %)	
Остеопоретический перелом костей:			
Да	12 (52,17%)	12 (13,79%)	$\chi^2=13,539$ $p<0,001$
Нет	11 (47,83%)	75 (86,21%)	

Примечание:  $\chi^2$  — критерий согласия Пирсона.

Полученные нами данные демонстрируют большую частоту встречаемости остеопороза и остеопоротических переломов у больных РА с пониженным уровнем ФА.

Анализ зависимости МПКТ от уровня ФА представлен в таблице 7. Из данного анализа были исключены мужчины, у которых средний показатель МПКТ поясничных позвонков был выше, чем в группе женщин ( $1,042 \pm 0,172$  г/см<sup>2</sup> и  $0,961 \pm 0,154$  г/см<sup>2</sup> соответственно,  $p=0,048$ ).

**Таблица 7.** Анализ зависимости МПКТ от уровня ФА у больных РА

Показатель	С пониженным уровнем ФА, N=21, M $\pm$ SD	С нормальным уровнем ФА N=81, M $\pm$ SD	Достоверность (Z/t; p)
МПКТ (L1–L4), г/см <sup>2</sup>	0,898 $\pm$ 0,121	1,054 $\pm$ 0,161	t=4,2 p<0,001
МПКТ (Neck), г/см <sup>2</sup>	0,731 $\pm$ 0,111	0,887 $\pm$ 0,134	t=4,99 p<0,001
МПКТ (Total), г/см <sup>2</sup>	0,756 $\pm$ 0,135	0,909 $\pm$ 0,143	Z=4,29 p<0,001

*Примечание:* Z — критерий Манна-Уитни; t — критерий Стьюдента.

У пациентов с пониженным уровнем ФА выявлен достоверно меньший показатель МПКТ по всем изучаемым областям. По данным литературы уровень ФА у здоровых лиц однонаправленно коррелирует с показателем МПКТ, что позволяет говорить о положительном его влиянии на остеогенез. В данном исследовании сохраняется ранее выявленная тенденция.

Были рассчитаны клинические специфичность и чувствительность ФА для диагностики остеопороза. Так, клиническая чувствительность ФА при остеопорозе составила 82%, а специфичность — 72%. Для выявления остеопоротических переломов клиническая чувствительность ФА составила 52%, а специфичность — 86%. Таким образом, ФА является чувствительным маркером определения остеопороза у пациентов, больных РА, с высоким показателем специфичности.

С целью уточнения патогенетического значения ФА в развитии остеопороза, была оценена его взаимосвязь с уровнем 25(ОН)Д2 и следующими показателями костного обмена в группе больных РА: СТХ-1, P1NP, кальций крови, кальций мочи, общая щелочная фосфатаза. Данные представлены в таблице 8.

**Таблица 8.** Взаимосвязь показателей костного обмена, уровня 25(ОН)Д2 и концентрации ФА

Показатели костного обмена и 25(ОН)Д2 сыворотки	С пониженным уровнем ФА N=23, M±SD	С нормальным уровнем ФА N=87, M±SD	Достоверность (Z/t; p)
25(ОН)Д2, нмоль/л	68	33	t=2,83 p=0,0054
СТХ-1, нг/мл	51	35	t=-2,42 p=0,016
P1NP, пг/мл	65	14	36 p=0,713
Кальций крови, ммоль/л	14	15	65 p=0,511
Кальций мочи, ммоль/сут	55	82	42 p=0,669
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	99	78	31 p=0,189

*Примечание:* Z — критерий Манна–Уитни; t — критерий Стьюдента; 25(ОН)Д2 — 25-гидроксиколекальциферол; P1NP — N-терминальный пропептид проколлагена I типа.

Как видно из таблицы 8, статистически достоверными были различия по уровню 25(ОН)Д2 и СТХ-1 в зависимости от уровня ФА. При снижении уровня ФА СТХ-1 (показатель остеодеструкции) имел тенденцию к повышению.

Также, изучены взаимосвязи между композитным составом тела (жировая, соединительная и костная ткани), их процентным содержанием, ИМТ и уровнем ФА. Выявленные нами закономерности представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** Взаимосвязь между уровнем ФА и композитным составом тканей пациентов с РА

Показатель	Пониженный уровень ФА (23), M±SD	Нормальный уровень ФА (87), M±SD	Достоверность (Z/t; p)
Жировая ткань (гр)	27538,78±2055,619	31771,56±1089,207	Z=1,43 p=0,151
Тощая ткань (гр)	35094,22±1122,633	36760,85±431,948	1,82 p=0,068
Костная ткань (гр)	1981,304±78,606	2325,805±41,59	t=3,81 p=0,0002
Процент жировой ткани от общей массы тела	41,2%±8,2%	43,7%±7,2%	Z=1,31 p=0,189
Процент тощей ткани от общей массы тела	55,6%±8,1%	52,8%±6,9%	Z=-1,39 p=0,163
Процент костной ткани от общей массы тела	3,3%±0,05%	3,2%±0,06%	t=-0,16 p=0,871
Общая масса тела (кг)	64,8±14,3	70,8±12,8	Z=1,19 p=0,231
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,69±5,11	27,52±5,52	Z=0,9 p=0,367

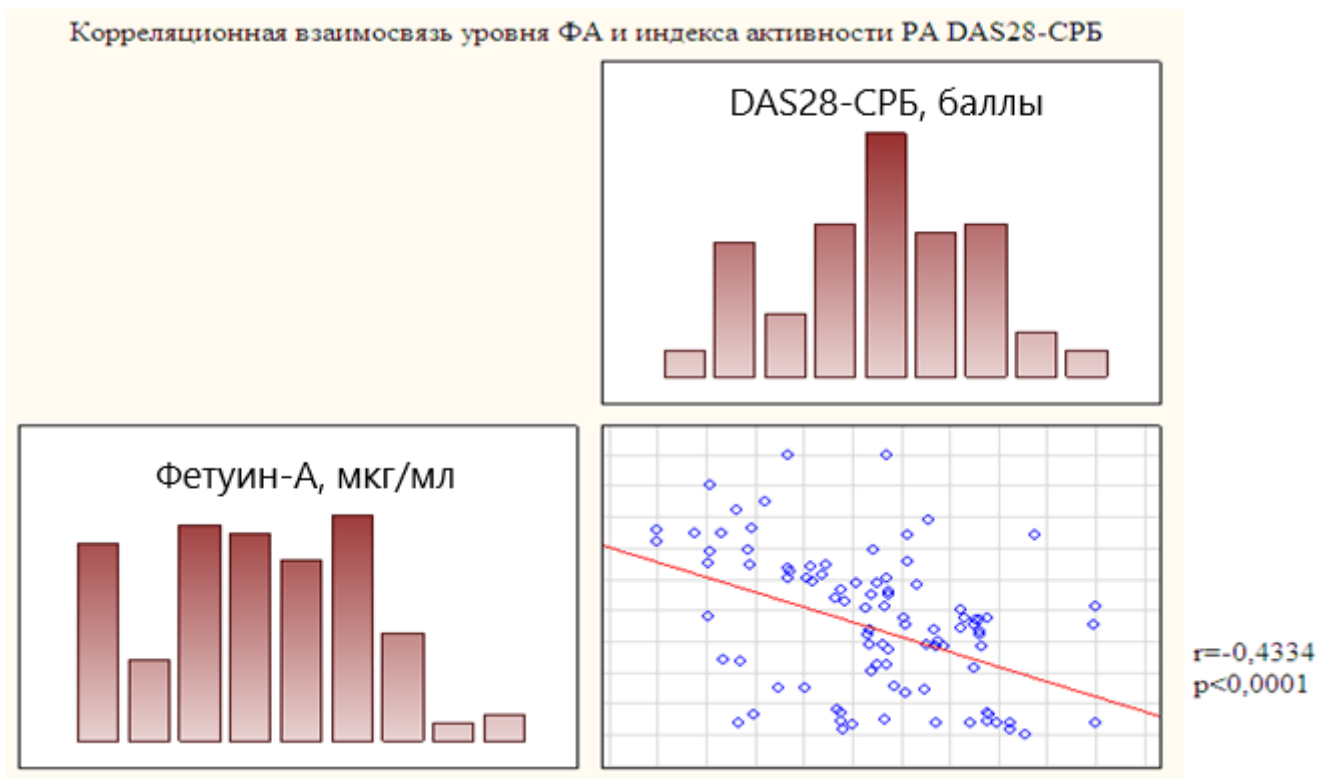
*Примечание:* Z — критерий Манна–Уитни; t — критерий Стьюдента.

Полученные данные свидетельствуют, что пониженный уровень ФА ассоциируется с низкой массой костной ткани, что косвенно указывает на влияние исследуемого показателя на остеогенез.

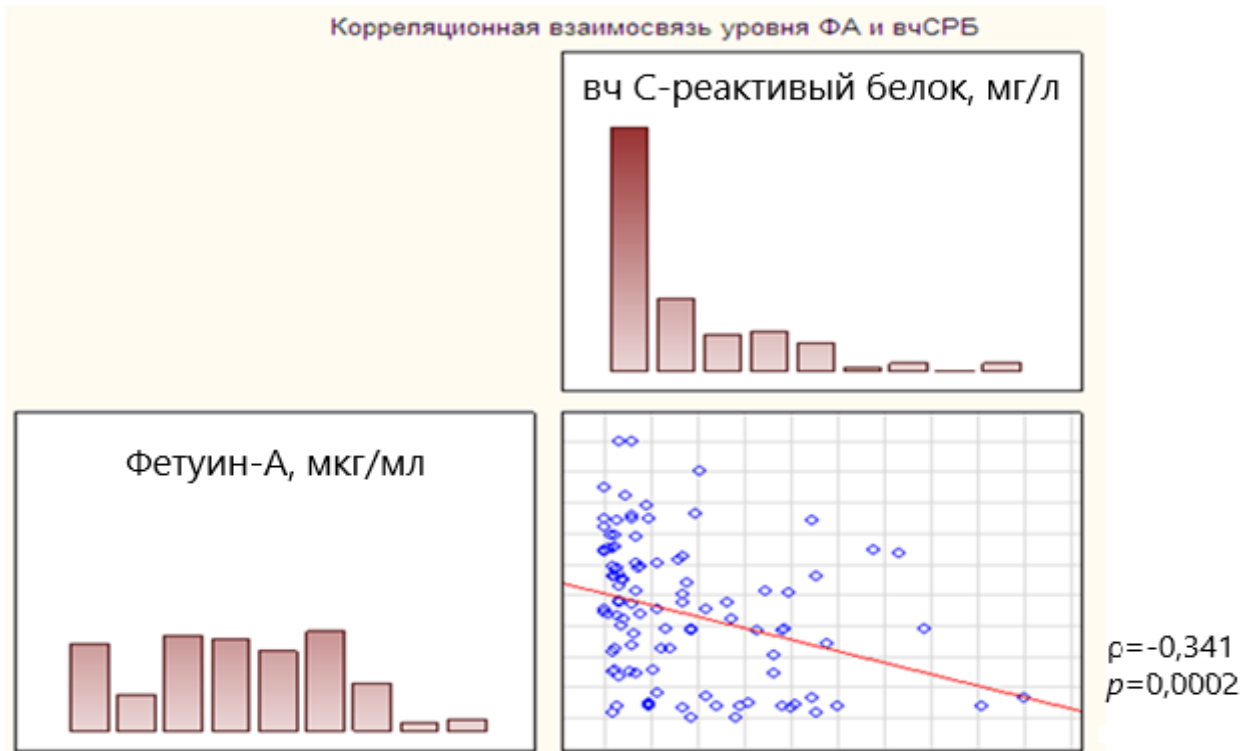
#### **5.4. Взаимосвязь между уровнем фетуина-А в сыворотке крови и маркерами, отражающими активность и скорость прогрессирования ревматоидного артрита**

Для изучения ассоциации уровня ФА со скоростью прогрессирования и активностью РА оценивалась его взаимосвязь со следующими показателями: DAS28-СРБ, вчСРБ, СОЭ по Вестергрену, уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и соотношение Cartilaps/креатинин мочи.

Для выбора метода корреляционного анализа проводилась оценка нормальности распределения признаков. Показатель DAS28-СРБ имеет нормальное распределение (К-S  $d=0,081$ ,  $p>0,2$ ), однако СОЭ по Вестергрену, вЧСРБ и уровень боли по ВАШ были распределены ненормально (К-S  $d=0,108$ ,  $p<0,15$ ; К-S  $d=0,202$ ,  $p<0,01$  и К-S  $d=0,116$ ,  $p<0,1$  соответственно). Для оценки взаимосвязи уровня ФА и DAS28-СРБ использовался коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ), для оценки с другими вышеперечисленными показателями — коэффициент Спирмена ( $\rho$ ). Данные корреляционные взаимосвязи представлены на рисунках 17–20.

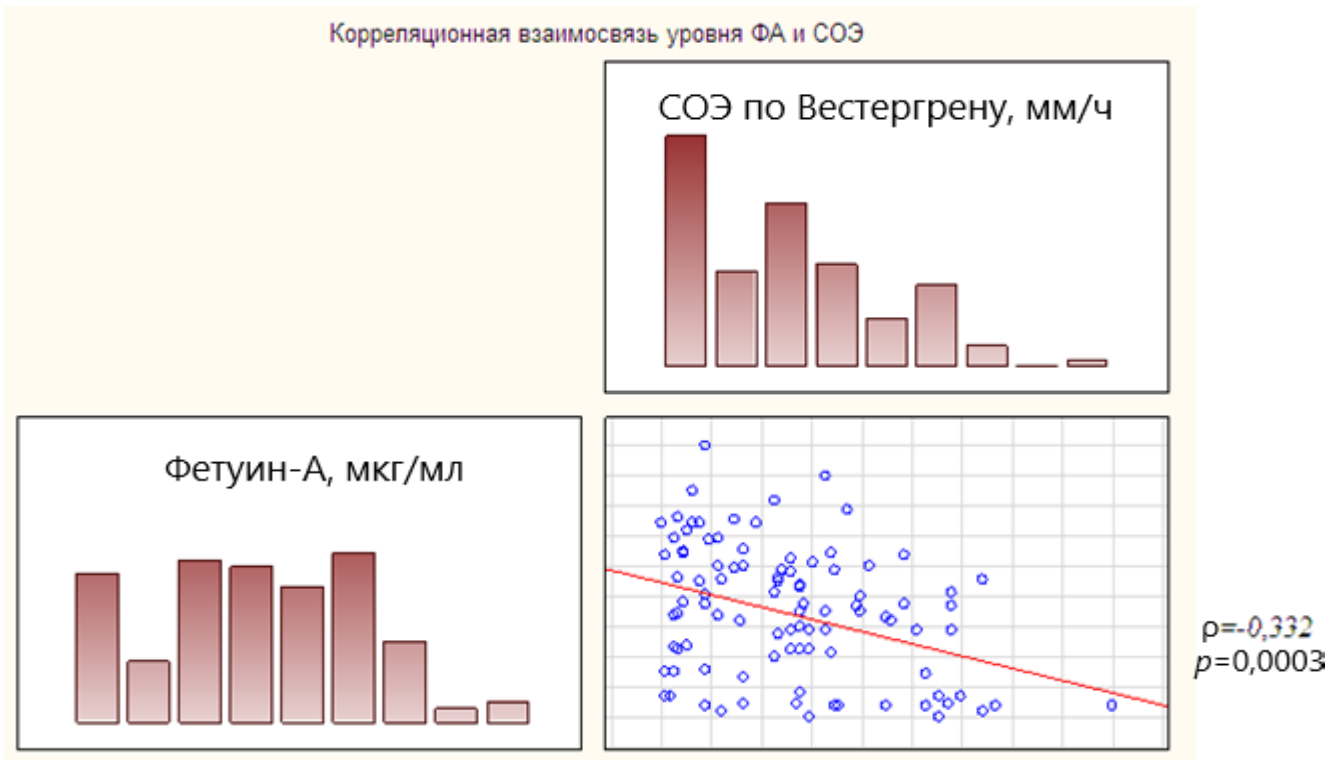


**Рисунок 17.** Корреляционная взаимосвязь уровня ФА и индекса активности РА DAS28-СРБ:  $r$  — коэффициент корреляции Пирсона



**Рисунок 18.** Корреляционная взаимосвязь уровня ФА и вчСРБ:

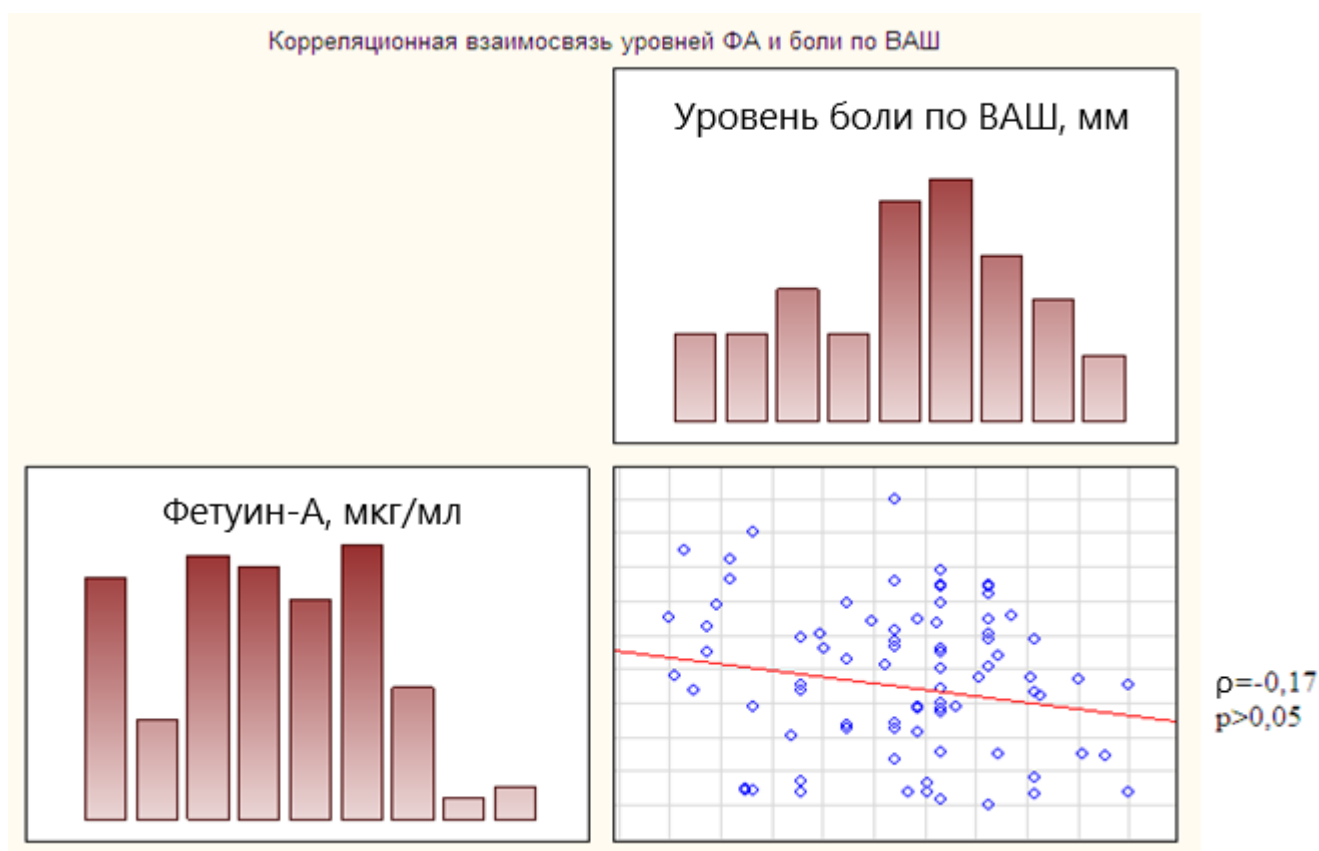
$\rho$  — коэффициент корреляции Спирмена



**Рисунок 19.** Корреляционная взаимосвязь уровня ФА и СОЭ:

$\rho$  — коэффициент корреляции Спирмена





**Рисунок 20.** Корреляционная взаимосвязь уровня ФА и боли по ВАШ:

$\rho$  — коэффициент корреляции Спирмена

Выявлена умеренная отрицательная корреляция между DAS28-СРБ, уровнями вЧСРБ и СОЭ и концентрацией ФА у больных РА. Таким образом, уровень ФА ассоциирован с активностью РА.

С использованием методов внутригруппового анализа проанализирована ассоциация пониженного и нормального уровней ФА и соотношения Cartilaps/креатинин мочи. В группе с пониженным уровнем ФА показатель Cartilaps/креатинин мочи составил  $598,9 \pm 223,72$  мкг/ммоль против  $481,17 \pm 226,93$  мкг/ммоль в группе с нормальным уровнем ФА ( $Z = -2,311$ ;  $p = 0,021$ ). Полученные нами данные, вероятно, позволяют ассоциировать уровень ФА со скоростью деструкции хрящевой ткани.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время вопросы патогенеза ревматических заболеваний изучены вплоть до молекулярных механизмов передачи сигналов и конкретных нарушений нуклеотидных последовательностей в генах. Формируются условия для персонализации терапевтических возможностей с целью выбора оптимального по профилям безопасности, эффективности и экономической обоснованности метода фармакологического и нефармакологического лечения. Разработан мультибиомаркерный индекс активности (multi-biomarker disease activity score — MBDA; Vectra DA, Crescendo Bioscience, США) РА [1], который учитывает особенности белкового профиля и в определенной мере отражает активность заболевания и позволяет прогнозировать течение артрита, являясь, все же, далеко не совершенным и требующим дальнейшего изучения.

В научном мире большое значение отдается изучению разнообразных тканевых цитокинов в норме и патологии. Выделяют несколько групп данных веществ: адипокины (висфатин, резистин, лептин, ФНО- $\alpha$ ), миокины (фактор роста фибробластов 21, миогенин, мионектин, ангиопоэтин-подобный пептид 1, нейротрофический фактор мозга, моноцитарный хемотаксический фактор-1, фоллистатин-подобный белок 1), адипомиокины (ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-15, метеорин-подобный гормон, иризин,  $\beta$ -аминоизобутировая кислота, ингибиторный фактор лейкемии) [44], гепатокины (ФА, селенопротеин Р, глобулин связывающий половые гормоны, ангиопоэтин-подобный фактор роста, лейкоцитарный хемотаксин 2). Доказано, что висфатин, адипонектин, резистин и лептин, помимо участия в обмене веществ, способны изменять уровень воспаления в организме и ассоциированы с дегенеративными заболеваниями суставов [297]. Миокины способны стимулировать пролиферацию клеточных элементов стенки сосудов, что способствует повышению ее проницаемости при РА (фактор роста эндотелия сосудов, VEGF) [28], иные представители данного класса подавляют деградацию хряща суставных поверхностей (cysteine-rich angiogenic inducer 61, CYR61) [56]. Гепатокины — представлены огромным числом молекул и активно изучаются в

настоящее время. Имеется ряд работ, где определялась взаимосвязь фактора роста фибробластов-21, селенопротеина Р, фоллистатина, ангиопоэтин-подобного белка 4 и др. и метаболического синдрома [274, 331], инсулинорезистентности [201], воспаления [131] и атеросклероза [131, 331]. К этой группе веществ относится и ФА, который во взрослом организме продуцируется преимущественно печенью, однако способен воздействовать на многие ткани организма. Он является неколлагеновым белком матрикса костной ткани и зубов [43, 258], способствует внутриколлагеновой кальцификации костной ткани, предупреждает патологическое кальцинирование тканей [241, 291, 291], способен регулировать уровень липидов [65] и кальция в крови [167], вероятно, выступает одним из звеньев развития метаболического синдрома и инсулинорезистентности [193, 246, 297]. Несмотря на большое число работ, где как в условиях *in vivo* [68, 114, 146], *in vitro* [180, 193, 246], в экспериментальных моделях на животных [180, 313] и в организме человека [108, 128, 226, 259, 290, 273, 291] изучались эффекты данного гликопротеина, его функции остаются не до конца изученными.

По данным литературы и нашего исследования имеется взаимосвязь сывороточного уровня ФА с активностью, агрессивностью и продолжительностью воспалительных заболеваний суставов [129, 140, 184, 209, 226, 230, 259, 310, 312, 314]. Можно предположить несколько механизмов для обоснования этих эффектов. Так, в работе М. Daveau и соавторов после введения ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 в культуру гепатоцитов было продемонстрировано укорочение цепей белков семейства С/ЕВР, что сопровождалось снижением продукции ФА [69]. Однако в экспериментальных моделях воспалительных процессов введение самого ФА приводило к снижению образования и экскреции провоспалительных медиаторов. Эти данные позволяют рассматривать ФА не только как негативный белок острой фазы, но и как вещество с противовоспалительными свойствами, способное обрывать патологические воспалительные процессы.

Согласно полученным нами данным наличие повышенного уровня ФА наблюдается у лиц с меньшей активностью воспалительного процесса, менее агрессивным фенотипом РА (серонегативность по АЦЦП, неосложненное течение

без внесуставных проявлений), меньшей выраженностью деструктивных процессов, как в суставной, так и в костной ткани. Более того, уровни лабораторных маркеров деградации хрящевого и костного коллагена Cartilaps и СТХ-1 были статистически ниже при наличии повышенного уровня ФА в сыворотке крови, что косвенно указывает на наличие у данного гликопротеина не только противовоспалительных, но и хондро- и остеопротективных свойств.

В настоящий момент имеется несколько доказанных точек воздействия ФА на воспалительный процесс. Во-первых, ФА является опсоином для катионных полиаминов (спермин, спермидин и путресцин), защищает их от ферментирования и способствует реализации ими своих биологических функций — стабилизация мембран макрофагов со снижением экспрессии ими ИЛ-1 и оксида азота (провоспалительного медиатора и локального повреждающего фактора) [83]. Наличие оптимального для реализации функции катионных полиаминов уровня ФА должно сопровождаться снижением активности и замедлением прогрессирования РА, с сохранением структуры и функции суставных поверхностей. Во-вторых, при введении ФА отмечается снижение уровня HMGB-1, позднего провоспалительного цитокина, что приводит к прерыванию индуцируемого данным цитокином воспаления (выброс протеолитических ферментов нейтрофилами, синтез и секреция провоспалительных цитокинов). Предполагается наличие ряда механизмов, которые могут реализовать данный процесс: стимулирование активного поглощения HMGB-1 макрофагами; снижение его синтеза и экспрессии в патоген-индуцированных клетках; опосредованно, за счет снижения скорости апоптоза нейтрофилов, что предупреждает пассивный отток как протеолитических ферментов, так и многих провоспалительных цитокинов (в частности HMGB-1). Можно предположить, что исходно высокий уровень ФА, либо повышение его концентрации в сыворотке крови являются дополнительными факторами, препятствующими аутоактивации иммунных клеток, снижающими продукцию провоспалительных медиаторов и, как следствие, препятствующими прогрессированию РА. Однако необходимо отметить, что выявленные и

предполагаемые эффекты ФА реализуются при уже развившемся РА, когда определяются эрозированием суставных поверхностей и повреждение костной ткани, что будет сопровождаться активным и пассивным оттоком HMGB-1 и других провоспалительных цитокинов. Таким образом, в настоящий момент имеется достаточный набор теоретических данных, которые подтверждают выявленные нами клинические результаты: повышенный уровень ФА характерен для больных с более мягко протекающим воспалительным процессом, а его низкий уровень характерен для больных с ярко выраженным и агрессивным течением данных процессов.

В литературе имеются данные о взаимосвязи уровня ФА с кумулятивной дозой ГК, но не со степенью активности РА [108, 290]. В нашем исследовании 86 пациентов (78%) получали ГК-терапию в анамнезе, с медианной кумулятивной дозой — 5760 мг [1900; 13500] (МЕ [25%; 75% перцентили]). Из них — 77 продолжали получать ГК на момент окончания исследования. В данной группе была выявлена слабая положительная достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и кумулятивной дозой ГК ( $r=0,2979$ ;  $p=0,008$ ) и умеренная отрицательная достоверная — с индексом активности РА DAS28 ( $r=-0,4195$ ;  $p<0,0001$ ). Среди пациентов, не получавших ГК на момент исследования, также была выявлена умеренная отрицательная достоверная взаимосвязь между уровнем ФА и индексом активности заболевания ( $r=-0,5596$ ;  $p=0,001$ ). Таким образом, согласно результатам нашего исследования, уровень ФА ассоциирован с индексом активности РА вне зависимости от использования ГК в терапии данных пациентов.

Отдельное внимание следует уделить взаимосвязи ФА и процессам костного и суставного повреждения. Характерное для РА разрушение суставных тканей наиболее выражено у лиц с агрессивным фенотипом данного заболевания (позитивность по АЦЦП, быстрое прогрессирование и высокая степень активности болезни на момент ее начала) [12]. Эти процессы сопровождаются активным неоангиогенезом и выделением протеолитических ферментов в пораженных тканях [195], что приводит как к локальному разрушению тканей

(околосуставной остеопороз, эрозии), так и является компонентом системного остеопороза. Согласно данным литературы, высокий уровень активности РА сопровождается повышенным уровнем СТХ-1 и продуктов деградации коллагена II типа [27]. Схожие изменения были получены и в нашей работе — была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между показателем DAS28-СРБ и СТХ-1 ( $r=0,324$ ;  $p=0,001$ ) и слабая положительная с Cartilaps мочи ( $r=0,234$ ;  $p=0,014$ ). Как уже указывалось выше, имеется взаимосвязь между уровнем ФА и показателями деградации костной и хрящевой ткани. Если роль ФА в костном обмене изучена в достаточном объеме и объясняется его влиянием на активность TGF- $\beta$  и BMP [43, 77], способностью образовывать КПК [113, 167, 194] и регулировать внутрифибрилярное распределение кальция и фосфатов [137, 241, 291, 291], то вопрос о его роли в процессах разрушения хрящевой ткани остается открытым.

Cartilaps — продукт деградации коллагена II типа, преимущественно встречаемого в хрящевой ткани. В связи с тем, что основным способом его выведения из организма является фильтрация почками, определение его уровня производится в моче. Его повышенный уровень характерен для воспалительных [27] и дегенеративных заболеваний суставов [57] и обусловлен активностью протеолитических ферментов активно или пассивно секретируемых в хрящевую ткань. Также в литературе имеются данные об использовании cartilaps мочи в качестве маркера разрушения суставных тканей [153]. Выявленная в нашем исследовании взаимосвязь между пониженным уровнем ФА и ростом cartilaps косвенно указывает о влиянии первого на скорость деградации хряща. Возможными точками реализации данного свойства ФА могут выступать: высокая активность РА на фоне пониженного уровня ФА; снижение выброса протеолитических ферментов макрофагами при ингибировании функций HMGB1; снижение скорости апоптоза нейтрофилов (реализация функции катионных полиаминов). При недостаточном уровне ФА можно ожидать более активный процесс пара- и аутокринной секреции провоспалительных цитокинов и ММП. Таким образом, наличие оптимального уровня ФА в зоне воспаления может быть

дополнительным фактором, способствующим как прерыванию данного патологического процесса, так и замедлению разрушения суставных тканей, что может привести к остановке дальнейшего прогрессирования аутоиммунного заболевания.

В рамках нашей работы был проведен анализ взаимосвязи уровня ФА в сыворотке крови и композитного состава тела. У лиц с пониженным уровнем ФА отмечается меньшая масса костной ткани. Отсутствие взаимосвязи уровня ФА с массой жировой ткани косвенно говорит о низком влиянии гликопротеина на распределение жировой ткани у больных РА. Низкая костная масса у больных с пониженным ФА может развиваться как в рамках нарушения костного обмена, обусловленного дефицитом данного гликопротеина, так и вследствие более высокой активности заболевания, наблюдаемой у данной группы больных. Таким образом, уровень ФА отражает такие показатели костной ткани, как минеральная плотность и масса, что может способствовать большей индивидуализации терапии.

В настоящий момент основное место в терапии РА занимают противовоспалительные, ГК- и базисные противовоспалительные препараты. Целью терапии больных является достижение ремиссии заболевания, снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания [22]. Однако далеко не всегда получается достигнуть этих результатов, как по причине развития побочных эффектов проводимой терапии, неудовлетворенности терапией пациентов и врачей, так и низкой комплаентности пациентов. Также важным вопросом является таргетность проводимой терапии, которая должна способствовать снижению частоты побочных эффектов и более «легкому» достижению ремиссии. Все это способствовало созданию антицитокиновой терапии (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, тоцилизумаб и др.), которая способствовала повышению частоты ремиссий и улучшению прогноза заболевания. Она способствовала совершенствованию понимания патогенеза РА и указала как на наличие иерархии провоспалительных цитокинов, так и на сложность их взаимодействия [196]. Однако в связи с иммуногенностью

данных лекарств, их высокой стоимостью и повышению частоты инфекционных заболеваний (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт, абатацепт, тоцилизумаб) вопрос дальнейшего изучения тканевых цитокинов, новых про- и противовоспалительных медиаторов остается актуальным.

ФА, являясь многофункциональным гликопротеином, представляет интерес в качестве потенциального терапевтического агента. Механизм стабилизации мембран макрофагов обладает высоким терапевтическим потенциалом при аутоиммунных заболеваниях. ФА, выступая опсоином для спермина, может способствовать ингибированию посттрансляционного синтеза ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, что приводит к прерыванию процесса аутоактивации макрофагов [336] и, как следствие, остановке иммунного ответа. Для безопасности данного процесса необходима высокая избирательность, «таргетность», лекарственного средства, чтобы избежать риска манифестации инфекций, вызванных не только патогенной, но и условно-патогенной микрофлорой. Можно предположить, что ФА может стать потенциальным субстратом для создания нового лекарственного препарата, обладающего высокой избирательностью и эффективностью.

Кроме того, представляется возможным использовать определение уровня ФА в сыворотке крови как дополнительного диагностического маркера агрессивного фенотипа РА, высокой степени активности заболевания и отражающего скорость деструкции суставных поверхностей и костной ткани. Согласно полученным данным, определение концентрации ФА в сыворотке крови пациентов с РА менее 653,55 мкг/мл наблюдается у лиц с более высокой степенью деструкции суставных поверхностей (III и IV рентгеновская стадия), высокой частотой выявления эрозий, высокой степенью активности заболевания, наличием АЦЦП, остеопороза и остеопоротических переломов.

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты способствуют лучшему пониманию как патогенеза воспалительного процесса и деструкции суставных поверхностей при РА, так и механизма снижения МПКТ и развития остеопороза у данной категории больных. Характерный для



агрессивного фенотипа пониженный уровень ФА может являться одной из причин высокой степени активности заболевания и скорости деструкции суставных поверхностей. Несмотря на имеющиеся данные, пока рано говорить о возможном использовании ФА в терапии как воспалительных процессов, так и РА в частности, в связи с повышением риска развития атеросклероза, метаболического синдрома и инсулинорезистентности характерных для лиц с высоким уровнем данного гликопротеина. Новое лекарственное средство на основе молекулы ФА, вероятно, смогло бы способствовать ингибированию апоптоза нейтрофилов, снижению синтеза и секреции ФНО- $\alpha$ , улучшению обменных процессов в костной ткани. Это, в свою очередь, способствовало бы замедлению прогрессирования РА, улучшению качества и продолжительности жизни больных с этим тяжелым заболеванием.

## ВЫВОДЫ

1. У больных РА обнаружен статистически более низкий уровень фетуина-А, чем у здоровых лиц ( $765,67 \pm 120,67$  мкг/мл и  $812,95 \pm 76,21$  мкг/мл соответственно), что указывает на его взаимосвязь с данным воспалительным заболеванием.

2. Пониженный уровень фетуина-А (менее 653,55 мкг/мл) при РА ассоциируется с более агрессивным и тяжелым течением заболевания, которое в данной группе пациентов характеризуется следующими клинико-иммунологическими проявлениями: позитивность по АЦЦП, высокая степень активности заболевания по DAS28, III–IV рентгенологическая стадия и III–IV функциональный класс.

3. Пониженный уровень фетуина-А при РА ассоциируется с меньшей МПКТ по данным DEXA-денситометрии, меньшей костной массой по данным исследования композитного состава тела и повышенной частотой остеопоротических переломов, что предполагает взаимосвязь изучаемого гликопротеина с остеопорозом.

4. У больных РА с пониженным уровнем фетуина-А наблюдается снижение уровня 25(ОН)Д2 и повышение маркера костной резорбции СТХ-1, что может указывать на повышенную костную резорбцию в данной группе пациентов.

5. Снижение уровня ФА у больных РА ассоциируется с повышением активности заболевания (индексом DAS28-СРБ), уровнем вчСРБ, СОЭ по Вестергрену и увеличением мочевой экскреции продуктов деградации коллагена II типа (CartiLaps/креатинин), что может свидетельствовать о взаимосвязи между уровнем ФА и скоростью разрушения суставного хряща.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня ФА в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом рекомендовано пациентам с верифицированным диагнозом РА в качестве дополнительного предиктора агрессивного течения заболевания и снижения МПКТ.

2. За нормальный уровень ФА следует принять значение  $\geq 653,55$  мкг/мл.

3. Снижение уровня ФА менее 653,55 мкг/мл следует расценивать как дополнительный фактор наличия высокой степени активности РА и агрессивного деструктивного процесса суставных поверхностей.

4. Обнаружение уровня ФА менее 769,40 мкг/мл у пациентов с РА является дополнительным фактором, свидетельствующим о наличии низкой МПКТ, и должно дополняться проведением рентгеновской остеоденситометрии для выявления остеопороза

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- 25(ОН)Д<sub>2</sub> — 25-гидроксиколекальциферол
- АЦЦП — антитела к циклическим цитруллинированным пептидам
- БКМС — болезни костно-мышечной системы
- вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
- ГК — глюкокортикоиды
- ГКГС — главный комплекс гистосовместимости
- Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ИЛ — интерлейкин
- ИМТ — индекс массы тела
- ИФН — интерферон
- ИФР — инсулиноподобный фактор роста
- КПК — кальций-протеиновый комплекс
- ММП — матриксная металлопротеиназа
- МПКТ — минеральная плотность костной ткани
- мРНК — матричная РНК
- М-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ОПГ — остеопротегерин
- РА — ревматоидный артрит
- РФ — ревматоидный фактор
- СКЛ — смешанная культура лимфоцитов
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРБ — С-реактивный белок
- Т-рег — Т-регуляторные лимфоциты
- ФА — фетуин-А
- ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$
- AHSGg —  $\alpha$ 2-heremans-schmid glycoprotein gene (ген гликопротеина  $\alpha$ 2-Херемана–Шмида)
- BMP — bone morphogenetic protein (костный морфогенетический белок)

C/EBP — CCAAT-enhancer-binding proteins (семейство CCAAT/энхансер-связывающихся белков)

CD — cluster of differentiation (кластер дифференцировки)

CTX-1 — C-terminal telopeptide of type I collagen (С-терминальный телопептид коллагена I типа)

DAS28 — disease activity score 28 (индекс активности заболевания 28)

HLA — human leukocyte antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)

HMGB-1 — high mobility group box-1 (белок 1 высокомолекулярной группы)

NF- $\kappa$ B — ядерный фактор- $\kappa$ B

NFATc1 — nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 (ядерный фактор активированных T-клеток)

NK — natural killer cells (клетки натуральные киллеры)

NO — nitric oxide (оксид азота)

P1NP — procollagen type I N-terminal propeptide (N-терминальный пропептид проколлагена I типа)

Pg — prostaglandine (простагландин)

RANK — receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B (рецептор ядерного фактора  $\kappa$ B)

RANKL — receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (лиганд рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B)

T $\beta$ R — transforming growth factor receptor (рецептор трансформирующего фактора роста)

TGF — transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)

Th — клетки Т-хелпер

TLR — toll-like receptor (Толл-подобные рецепторы)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александрова, Е. Н. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 5-13.
2. Алексеев, В. В. Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите / В.В. Алексеев, Е. С. Филатова, Ш. Ф. Эрдес // Лечащий врач. – 2011. – № 4. – С. 37-40.
3. Балабанова, Р.М. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010-2014 гг / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 3. – С. 266-270.
4. Дубиков, А. И. Ревматоидный артрит, апоптоз, оксид азота: новые аспекты патогенеза: Монография / А.И. Дубиков. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2004. – 132 с.
5. Заводовский, Б.В. Исследование распространенности остеопороза, его осложнений и значимости факторов риска / Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2015. – № 2. – С. 9-12
6. Дыдыкина, И.С. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение / И.С. Дыдыкина, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 49. – № 5. – С. 13-17.
7. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. – 552 с.
8. Колобов, В. В. Интерлейкин 33 - ключевой посредник в реализации иммунного ответа / В. В. Колобов // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 5-9.

9. Лесняк, О.М. Остеопороз: руководство для врачей / О.М. Лесняк, Н.М. Кузнецова, Л.П. Евстигнеева, Е.В. Негодаева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 64 с.
10. Лолор-младший, Г. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
11. Маковский, А. А. Роль цитокинов в индукции системных проявлений ревматоидного артрита и системной красной волчанки / А. А. Маковский, И. В. Мельник // Военно-медицинский журнал. – 2001. – Т. 322. – № 4. – С. 66-67.
12. Маслянский, А. Л. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита / А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, А. В. Мазинг [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50. – № 5. – С. 20-25.
13. Мельниченко, Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – № 6. – С. 392-426.
14. Насонов, Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов // Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 346-362.
15. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е. Л. Насонов // Терапевтический Архив. – 2004. – Т. 79. – № 5. – С. 5-7.
16. Насонова, В. А. Ревматические болезни в России в начале XXI века / В. А. Насонова, О. М. Фоломеева, Щ. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2003. – Т. 41. – № 1. – С. 6-10.
17. Новиков, А. А. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, М. В. Черкасова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Т. 48. – № 1. – С. 31-45.
18. Меньшикова, Л.В. Оценка качества жизни больных с остеопоротическими переломами позвоночника / Л.В. Меньшикова, Ю.О.

Варавко, О.В. Грудинина [и др.] // Современные проблемы ревматологии. – 2012. – Т. 4. – № 4. – С. 195-199.

19. Парахонский, А. П. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам при ревматоидном артрите / А. П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 8. – С. 76-77.

20. Полякова, Ю.В. Клинико-патогенетическое значение определения уровня висфатина в сыворотке крови больных остеоартрозом и ревматоидным артритом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22 / Полякова Юлия Васильевна. – Волгоград, 2015. – 211 с.

21. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Compendium / под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. — М.: Литтерра, 2010. — 448 с.

22. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. академика РАН Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

23. Федина, Т.П. Денситометрическая оценка костной ткани больных ревматоидным артритом / Т.П. Федина, Е.А. Братыгина, А.С. Старкова // II Всероссийский конгресс ревматологов России: тезисы. – Ярославль, 2011. – № 314. – С. 81.

24. Шостак, Н. А. Клинические варианты остеоартроза - подходы к терапии / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Клименко // Русский медицинский журнал. Ревматология. – 2011. – Т. 19. – № 2. – С. 93-98.

25. Шостак, Н. А. Остеоартроз: вопросы патогенеза и лечение / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, М. В. Николенко // Клиницист. – 2010. – № 1. – С. 47-55.

26. Abdollahi-Roodsaz, S. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis / S. Abdollahi-Roodsaz, L.A. Joosten, M. I. Koenders [et al.] // Journal of clinical investigation. – 2008. – Vol. 118. – № 1. – P. 205-16.

27. Achour, W.B. A cross sectional study of bone and cartilage biomarkers: correlation with structural damage in rheumatoid arthritis / W.B. Achour, M. Bouaziz,



M. Mechri [et al.] // *Libyan journal of medicine* – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 1512330.  
<https://dx.doi.org/10.1080/19932820.2018.1512330>.

28. Afuwape, A.O. The role of the angiogenic molecule VEGF in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / A.O. Afuwape, S. Kiriakidis, E.M. Paleolop // *Histology & Histopathology*. – 2002. – Vol. 17. – № 3. – P. 961-972.

29. Aho, K. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins / K. Aho, M. Koskenvuo, J. Tuominen, J. Kaprio // *The journal of rheumatology*. – 1986. – Vol. 13. – № 5. – P. 899-902.

30. Alamanos, Y. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review / Y. Alamanos, P.V. Voulgari, A.A. Drosos // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – 2006. – Vol. 36. – № 3. – P. 182-188.

31. Alarcon, G.S. DR antigen distribution in blacks with rheumatoid arthritis / G.S. Alarcon, W.J. Koopman, R.T. Acton, B.O. Barger // *The journal of rheumatology*. – 1983. – Vol. 10. – № 4. – P. 579-83.

32. Alpízar-Rodríguez, D. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis / D. Alpízar-Rodríguez, N. Pluchino, G. Canny [et al.] // *Rheumatology*. – 2017. – Vol. 56. – № 8. – P. 1254-1263.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew318>.

33. Arnaud, P. Alpha2-HS glycoprotein: A protein in search of a function / P. Arnaud, L. Kalabay // *Diabetes/metabolism research and reviews*. – 2002. – Vol. 18. – № 4. – P. 311-4.

34. Asagiri, M. The molecular understanding of osteoclast differentiation / M. Asagiri, H. Takayanagi // *Bone*. – 2007. – Vol. 40. – № 2. – P. 251-64.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.09.023>.

35. Atarashi, K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species / K. Atarashi, T. Tanoue, T. Shima [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 331. – № 6015. – P. 337-341. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1198469>.

36. Auberger, P. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and antimitogenic activity / P. Auberger, L. Falquerho, J.O. Contreres [et al.] // *Cell*. – 1989. – Vol. 58. – № 4. – P. 631-40.

37. Avnet, S. Interferon-alpha inhibits in vitro osteoclast differentiation and renal cell carcinoma-induced angiogenesis / S. Avnet, E. Cenni, F. Perut [et al.] // *International journal of oncology*. – 2007. – Vol. 30. – № 2. – P. 469-76.

38. Baldwin, H.M. Tumour necrosis factor alpha blockade impairs dendritic cell survival and function in rheumatoid arthritis / H. M. Baldwin, T. Ito-Ihara, J. D. Isaacs [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2010. – Vol. 69. – № 6. – P. 1200-1207. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.110502>

39. Banine, F. Positive and negative elements modulate the promoter of the human liver-specific alpha 2-HS-glycoprotein gene / F. Banine, C. Gangneux, L. Mercier [et al.] // *European journal of biochemistry*. – 2000. – Vol. 267. – № 4. – P. 1214-22.

40. Bartok, B. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis / B. Bartok, G. S. Firestein // *Immunological reviews*. – 2010. – Vol. 233. – № 1. – P. 233-255.

41. Baumann, H. The acute phase response / H. Baumann, J. Gauldie // *Immunology Today*. – 1994. – Vol. 15. - P. 74-80.

42. Bendre, M.S. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease / M.S. Bendre, D.C. Montague, T. Peery [et al.] // *Bone*. – 2003. – Vol. 33. – № 1. – P. 28-37. [https://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(03\)00086-3](https://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(03)00086-3).

43. Binkert, C. Regulation of osteogenesis by fetuin / C. Binkert, M. Demetriou, B. Sukhu [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 1999. – Vol. 274. – № 40. – P. 28514-20.

44. Binkley, N. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference / N. Binkley, J.P. Bilezikian, D.L. Kendler [et al.] // *Journal of clinical densitometry: the*

official journal of the International Society for Clinical Densitometry. – 2006. – Vol. 9. – № 1. – P. 4-14.

45. Boki, K.A. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DR beta shared-epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients / K.A. Boki, G.S. Panayi, R.W. Vaughan [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 1992. – Vol. 35. – № 7. – P.749-55.

46. Bornstein, P. Thrombospondins function as regulators of angiogenesis / P. Bornstein // *Journal of cell communication and signaling*. – 2009. – Vol. 3. – № 3-4. – P. 189-200.

47. Brennan, P. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis / P. Brennan, A. Silman // *Arthritis and Rheumatism*. – 1994. – Vol. 37. – № 6. – P. 808-813.

48. Brown, W.M. The nucleotide and deduced amino acid structures of sheep and pig fetuin. Common structural features of the mammalin fetuin family / W.M. Brown, K.M. Dziegielewska, N.R. Saunders [et al.] // *European journal of biochemistry*. – 1992. – Vol. 205. – № 1. – P. 321-31.

49. Buttergereit, F. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases – an update mechanism of action / F. Buttergereit, R.H. Straub, M. Wehling [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2004. – Vol. 50. – № 11. – P. 3408-3417. <https://dx.doi.org/10.1002/art.20583>

50. Canalis, E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy / E. Canalis, G. Mazziotti, A. Giustina [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2007. – Vol. 18. – № 10. – P. 1319-1328.

51. Carter, J.D. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management / J.D. Carter, A. P. Hudson // *Rheumatic disease clinics of North America*. – 2009. – Vol. 35. – № 1. – P. 21-44.

52. Chabaud, M. Human interleukin-17: A T-cell derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium / M. Chabaud, J.M. Durand, N. Buchs [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 1999. – Vol. 42. – № 5. – P. 963-70.

53. Chabaud, M. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis / M. Chabaud, P. Garnero, J.M. Dayer // *Cytokine*. – 2000. – Vol. 12. – № 7. – P. 1092-9.
54. Chabaud, M. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines / M. Chabaud, G. Page, P. Miossec // *Journal of immunology*. – 2001. – Vol. 167. – № 10. – P. 6015-20.
55. Cheng, J. Interleukin-4 inhibits RANKL-induced NFATc1 expression via STAT6: a novel mechanism mediating its blockade of osteoclastogenesis / J. Cheng, J. Liu, Z. Shi [et al.] // *Journal of cellular biochemistry*. – 2011. – Vol. 112. – № 11. – P. 3385-92. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.23269>.
56. Chijiwa, M. CCN1 (Cyr61) Is Overexpressed in Human Osteoarthritic Cartilage and Inhibits ADAMTS-4 (Aggrecanase 1) Activity / M. Chijiwa, S. Mochizuki, T. Kimura [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2015. – Vol. 67. – № 6. – P. 1557-67.
57. Christgau, S. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation / S. Christgau, P. Garnero, C. Fledelius [et al.] // *Bone*. – 2001. – Vol. 29. – № 3. – P. 209-15. [https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00504-x](https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00504-x).
58. Coelho, L.F. Interferon-alpha and -beta differentially regulate osteoclastogenesis: role of differential induction of chemokine CXCL11 expression / L.F. Coelho, G. Magno de Freitas Almeida, F.J. Mennechet [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – Vol. 102. – № 33. – P. 11917-22. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0502188102>.
59. Coen, G. Immunohistochemical localization and mRNA expression of matrix Gla protein and fetuin-A in bone biopsies of hemodialysis patients / G. Coen, P. Ballanti, G. Silvestrini [et al.] // *Virchows Archives* – 2009. – Vol. 454. – № 3. – P. 263-71.
60. Colin, E.M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid

arthritis / E.M. Colin, P.S. Asmawidjaja, J.P. van Hamburg [et al.] // Arthritis and rheumatism. – 2010. – Vol. 62. – № 1. – P. 132-42.

61. Costenbader, K.H. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women / K.H. Costenbader, D. Feskanich, L.A. Mandi [et al.] // The American journal of medicine. – 2006. – Vol. 119. – № 6. – P. 503.

62. Cross, M. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study / M. Cross, E. Smith, D. Hoy [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2014. – Vol. 73. – № 3. – P. 1316-1322.

63. Cutolo, M. Neuroendocrine-immune interactions in synovitis / M. Cutolo, R. H. Straub, J. W. Bijlsma. // Nature clinical practice. Rheumatology. – 2007. – Vol 3. – № 11. – P. 627-634.

64. Cutolo, M. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction / M. Cutolo, R. H. Straub // Autoimmunity Reviews. - 2008. – Vol. 7. – № 3. – P. 223-228. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.019>.

65. Dabrowska, A.M. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature / A.M. Dabrowska, J.S. Tarach, B. Wojtysiak-Duma [et al.] // Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia. – 2015. – Vol. 159. – № 3. – P. 352-359. <https://dx.doi.org/10.5507/bp.2015.018>.

66. Dai, S. Extracellular high mobility group box-1 (HMGB1) inhibits enterocyte migration via activation of Toll-like receptor-4 and increased cell-matrix adhesiveness / S. Dai, C. Sodhi, S. Cetin [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2010. – Vol. 285. – № 7. – P. 4995-5002. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.067454>.

67. Daridon, C. Anticytokine therapy impacting on B cells in autoimmune diseases / C. Daridon, G. R. Burmester, T. Dörner // Current opinion in rheumatology. - 2009. – Vol. 21. – № 3. – P. 205-210. <https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32832a0760>.

68. Dasgupta, S. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance / S. Dasgupta, S.

Bhattacharya, A. Biswas [et al.] // The biochemical journal. – 2010. – Vol. 429. – № 3. – P. 451-62.

69. Daveau, M. The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines in hepatoma HepG2 cells / M. Daveau, D. Christian, N. Julien [et al.] // FEBS letters. – 1988. – Vol. 241. – № 1-2. – P. 191-4.

70. Daveau, M. Partial hepatectomy and mediators of inflammation decrease the expression of liver alpha 2-HS glycoprotein gene on rats / M. Daveau, C. Davrinche, N. Djelassi [et al.] // FEBS letters. – 1990. – Vol. 273. – № 1-2. – P. 79-81.

71. Dayer, J.M. Production of collagenase and prostaglandins by isolated adherent rheumatoid synovial cells / J.M. Dayer, S.M. Krane, R.G. Russell [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1976. – Vol. 73. – № 3. – P. 945-949.

72. De Luca, H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / H.F. De Luca // The American journal of clinical nutrition. – 2004. – Vol. 80. - Suppl. 6. – P. 1689-1696.

73. Deighton, C.M. Both inherited HLA-haplotypes are important in the predisposition to rheumatoid arthritis / C.M. Deighton, G. Cavanagh, A.S. Rigby [et al.] // British journal of rheumatology. – 1993. – Vol. 32. – № 10. – P. 893-8.

74. Deighton, C.M. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis / C.M. Deighton, D.J. Walker, I.D. Griffiths [et al.] // Clinical genetics. – 1989. – Vol. 36. – № 3. – P. 178-182.

75. del Junco, D. The familial aggregation of rheumatoid arthritis and its relationship to the HLA-R4 association / D. del Junco, H.S. Luthra, J.F. Annegers [et al.] // American journal of epidemiology. – 1984. – Vol. 119. – № 5. – P. 813-829.

76. Delves, P.J. The immune system. First of two parts / P.J. Delves, I.M. Roitt // The New England journal of medicine. – 2000. – Vol. 343. – № 1. – P. 37-49.

77. Demetriou, M. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist / M. Demetriou, C. Binkert, B. Sukhu [et al.] // The journal of biological chemistry. – 1996. – Vol. 271. – №. 22. – P. 12755-61.

78. Denecke, B. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A / B. Denecke, S. Graber, C. Schafer [et al.] // *The biochemical journal*. – 2003. – Vol. 376. – Part 1. – P. 135-45.
79. Devlin, R.D. Il-6 mediates the effects of Il-1 or TNF, but not PT-HrP or 1,25(OH)2D3, on osteoclast-like cell formation in normal human bone marrow cultures / R.D. Devlin, S.V. Reddy, R. Savino [et al.] // *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. – 1998. – Vol. 13. – № 3. – P. 393-9. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.3.393>.
80. Doran, M.F. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period / M.F. Doran, G.R. Pond, C.S. Crowson [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2002. – Vol. 46. – № 3. – P. 625-631.
81. Du Montcel, S.T. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility / S.T. Du Montcel, L. Michou, E. Petit-Teixeira [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – № 4. – P. 1063-8.
82. Dydykina, I. Compliance between the need for treatment of osteoporosis and recommendations for treatment in real clinical practice in patients with rheumatoid arthritis (RA) in Russian Federation / I. Dydykina, E. Vetkova, M. Podvorotova [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2014. – Vol.25. – Suppl.1. – P. 145.
83. Dziegielewska, K.M. Modification of macrophage response to lipopolysaccharide by fetuin / K.M. Dziegielewska, N.A. Andersen, N.R. Saunders // *Immunology letters*. – 1998. – Vol. 60. – № 1. – P. 31-35.
84. Dziegielewska, K.M. Fetuin / K.M. Dziegielewska, W.M. Brown. – Heidelberg: Springer-Verlag, 1995. – 180 p.
85. Dziegielewska, K.M. A fetuin-related glycoprotein (alpha 2HS) in human embryonic and fetal development / K.M. Dziegielewska, K. Mollgard, M.L. Reynolds [et al.] // *Cell and tissue research*. – 1987. – Vol. 248. – № 1. – P. 33-41.
86. Elzanowski, A. Cystatin domains in alpha-2-HS-glycoprotein and fetuin / A. Elzanowski, W.C. Barker, L.T. Hunt [et al.] // *FEBS letters*. – 1988. – Vol. 227. – № 2. – P. 167-70.

87. Evans, T.I. The genotypic distribution of shared-epitope DRB1 alleles suggests a recessive mode of inheritance of the rheumatoid arthritis disease-susceptibility gene / T.I. Evans, J. Han, R. Singh [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 1995. – Vol. 38. – № 12. – P. 1754-61.
88. Feldmann, M. The role of TNF $\alpha$  and IL-1 in Rheumatoid Arthritis / M. Feldmann, F.M. Brennan, B.M.J. Foxwell, R.M. Maini // *Current Directions in Autoimmunity*. – 2001. – Vol. 3. – P. 188-199.
89. Fernando, M.M. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis / M.M. Fernando, C.R. Stevens, E.C. Walsh [et al.] // *PLoS genetics*. – 2008. – Vol. 4. – № 4. – e1000024. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1000024>.
90. Firestein, G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis / G.S. Firestein // *Nature*. – 2003. – Vol. 423. – № 6937. – P. 356-361.
91. Frank, D.N. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases / D.N. Frank, A.L. St Amand, R.A. Feldman [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2007. – Vol. 104. – № 34. – P. 13780-5.
92. Gabay, C. The biological and clinical importance of the ‘new generation’ cytokines in rheumatic diseases / C. Gabay, I. B. Mc. Innes // *Arthritis research & therapy*. – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P.230.
93. Gangneux, C. 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 / C. Gangneux, M. Daveau, M. Hiron [et al.] // *Nucleic Acids research*. – 2003. – Vol. 31. – № 20. – P. 5957-70. <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkg788>.
94. Gao, Y. IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T-cell activation / Y. Gao, F. Grassi, M.R. Ryan [et al.] // *The journal of clinical investigation*. – 2007. – Vol. 117. – № 1. – P. 122-32. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI30074>.



95. Gejyo, F. Characterization of the B-chain of human plasma alpha 2HS-glycoprotein. The complete amino acid sequence and primary structure of its heteroglycan / F. Gejyo, J.L. Chang, W. Burgi [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 1983. – Vol. 258. – № 8. – P. 4966-71.
96. Gorny, G. Il-6, LIF, and TNF-alpha regulation of GM-CSF inhibition of osteoclastogenesis in vitro / G. Gorny, A. Shaw, M.J. Ousler // *Experimental cell research*. – 2004. – Vol. 294. – № 1. – P. 149-58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2003.11.009>.
97. Goto, K. Molecular cloning and sequencing of cDNA encoding plasma countertryptin, a member of mammalian fetuin family, from the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus* / K. Goto, K. Yoshida, Y. Suzuki [et al.] // *The biochemical journal*. – 1997. – Vol. 121. – № 3. – P. 619-25.
98. Graf, C. Metabolic health – the role of adipo-myokines / C. Graf, N. Ferrari // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 24. – P. 6159.
99. Gravallesse, E.M. The rheumatoid joint: synovitis and tissue destruction / E. M. Gravallesse, P.A. Monach // *Rheumatology*. / Ed M. C. Hochberg. – 5<sup>th</sup> edition. – Philadelphia: ELSEVIER, 2011. – P. 911-934.
100. Gregersen, P.K. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis / P.K. Gregersen, J. Silver, R.J. Winchester // *Arthritis and rheumatism*. – 1987. – Vol. 30. – № 11. – P. 1205-1213.
101. Grote, K. Toll-like receptor 2/6 stimulation promotes angiogenesis via GM-CSF as a potential strategy for immune defense and tissue regeneration / K. Grote, H. Schuett, G. Salguero [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – № 12. – P. 2543-2552. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-05-224402>.
102. Ha, N.C. The natural polyamine spermine functions directly as a free radical scavenger /N.C. Ha, N.S. Sirisoma, P. Kuppusamy [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1998. – Vol. 95. – № 19. – P. 11140-45.

103. Haglund, A.C. Phosphorylation of human plasma alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein (human fetuin) *in vivo* / A. C. Haglund, B. Ek, P. Ek // The biochemical journal. – 2001. – Vol. 357. – Part 2. – P. 437-45.
104. Hall, F.C. Influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis / F.C. Hall, D.E. Weeks, J.P. Camilleri [et al.] // QJM: monthly journal of the Association of Physicians. – 1996. – Vol. 89. – № 11. – P. 821-9.
105. Hamano, T. Fetuin-mineral complex reflects extraosseous calcification stress in CKD / T. Hamano, I. Matsui, S. Mikami [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2010. – Vol. 21. – № 11. – P. 1998-2007.
106. Han, Z. Dominant-negative p53 mutations in rheumatoid arthritis / Z. Han, D.L. Boyle, Y. Shi [et al.] // Arthritis and rheumatism. – 1999. – Vol. 42. – № 6. – P. 1088-1092.
107. Hannonen, P. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study / P. Hannonen, T. Möttönen, M. Hakola [et al.] // Arthritis and rheumatism. – 1993. – Vol. 36. – № 11. – P. 1501-9.
108. Harman, H. Comparison of fetuin-A and transforming growth factor beta 1 levels in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis / H. Harman, I. Tekeoglu, G. Gurol [et al.] // International journal of rheumatic diseases. – 2016. – Vol. 20. – № 12. – P. 2020-27. <https://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12791>.
109. Harney, S. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis / S. Harney, B.P. Wordsworth // Tissue Antigens. – 2002. – Vol. 60. – № 6. – P. 465-73.
110. Harvey, C.N. The epidemiology of osteoporotic fractures / C.N. Harvey, E. M. Curtis, E.M. Dennison [et al.] // Primer on the Metabolic Bone and Disorders of Mineral Metabolism. / Ed J.P. Bilezikian. – 9<sup>th</sup> edition. – New York: Wiley, 2003. – P. 398-405.
111. Hedrich, J. Fetuin-A and cystatin C are endogenous inhibitors of human meprin metalloproteases / J. Hedrich, D. Lottaz, K. Meyer [et al.] // Biochemistry. – 2010. – Vol. 49. – № 39. – P. 8599-607.
112. Heiss, A. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles / A. Heiss, A.

DuChense, B. Denecke [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2003. – Vol. 278. – № 15. – P. 13333-41.

113. Heiss, A. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles / A. Heiss, T. Eckert, A. Aretz [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2008. – Vol. 283. – № 21. – P. 14815-25. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M709938200>.

114. Hennige, A.M. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production / A.M. Hennige, H. Staiger, C. Wicke [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3. – № 3. - e1765.

115. Hillarby, M.C. A re-analysis of the association between rheumatoid arthritis with and without extra-articular features, HLA-DR4, and DR4 subtypes / M.C. Hillarby, J. Hopkins, D.M. Grennan // Tissue Antigens. – 1991. – Vol. 37. – № 1. – P. 39-41.

116. Hoes, J.N. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients / J. N. Hoes, I.E. Bultink, W.F. Lems // Expert Opinion on pharmacotherapy. – 2015. – Vol. 16. – № 4. – P. 559-71. <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.997709>.

117. Hofbauer, L.C. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis / L.C. Hofbauer, F. Gori, B.L. Riggs [et al.] // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – № 10. – P. 4382-4389.

118. Hofbauer, L.C. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells / L.C. Hofbauer, D.L. Lacey, C.R. Dunstan [et al.] // Bone. – 1999. – Vol. 25. – № 3. – P. 255-9. [https://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282-\(99\)00162-3](https://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282-(99)00162-3).

119. Holroyd, C. Epidemiology and classification of metabolic bone disease / C. Holroyd, E. Dennison, C. Cooper // Rheumatology. / Ed M. C. Hochberg. – 5<sup>th</sup> edition. – Philadelphia: ELSEVIER, 2011. – P. 1937-1944.

120. Horwood, N.J. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro / N.J. Horwood, J. Elliott, T.J. Martin [et al.] // *The journal of immunology*. – 2001. – Vol. 166. – № 8. – P. 4915-21.

121. Horwood, N.J. Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells / N.J. Horwood, J. Elliott, T.J. Martin [et al.] // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139. – № 11. – P. 4743-6. <https://dx.doi.org/10.1210/en.139.11.4743>.

122. Horwood, N.J. Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor / N.J. Horwood, N. Udagawa, J. Elliott [et al.] // *The journal of clinical investigation*. – 1998. – Vol. 101. – № 3. – P. 595-603. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI1333>.

123. Hot, A. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes / A. Hot, P. Miossec // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 5. – P. 727-32.

124. Huizinga, T.W. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins / T.W. Huizinga, C.I. Amos, A.H. van der Helm-van Mil [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – № 11. – P. 3433-3438.

125. Humby, F. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium / F. Humby, M. Bombardieri, A. Manzo [et al.] // *PLoS medicine*. – 2009. – Vol 6. – № 1. – e1. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0060001>.

126. Hutchinson, D. Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis / D. Hutchinson, R. Moots // *Rheumatology (Oxford)*. – 2001. – Vol. 40. – № 12. – P. 1426-7. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.12.1426>

127. Inazuka, M. Analysis of p53 tumour suppressor gene somatic mutations in rheumatoid arthritis synovium / M. Inazuka, T. Tahira, T. Horiuchi [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2000. – Vol. 39. – № 3. – P. 262-266. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.3.262>

128. Inoue, K. Serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis / K. Inoue, Y. Ikeda, S. Yamanaka [et al.] // *Atherosclerosis supplements*. - 2008. - Vol. 9. - Issue 1. - P. 233.
129. Inoue, M. A promoter polymorphism of the alpha2-HS glycoprotein gene is associated with its transcriptional activity / M. Inoue, H. Takata, Y. Ikeda [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. - 2008. - Vol. 79. - № 1. - P. 164-70.
130. Irigoyen, P. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles / P. Irigoyen, A.T. Lee, M.H. Wener [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. - 2005. - Vol. 52. - № 12. - P. 3813-3818.
131. Iroz, A. Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases / A. Iroz, J.P. Couty, C. Postic // *Diabetologia*. - 2015. - Vol. 58. - № 8. - P. 1699-1703.
132. Itoh, T. The role of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in antibody-induced arthritis / T. Itoh, H. Matsuda H, M. Tanioka [et al] // *Journal of immunology*. - 2002. - Vol. 169. - № 5. - P. 2643-2647.
133. Ivanov, I.I. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria / I.I. Ivanov, K. Atarashi, N. Manel // *Cell*. - 2009. - Vol. 139. - № 3 - P. 485-498. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.033>.
134. Ivanov, S. A novel role for HMGB-1 in TLR-9-mediated inflammatory responses to CpG-DNA / S. Ivanov, A.M. Dragoi, X. Wang [et al.] // *Blood*. - 2007. - Vol. 110. - № 6. - P. 1970-1981. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-09-044776>.
135. Ivanova, S. Cerebral ischemia enhances polyamine oxidation: identification of enzymatically formed 3-aminopropanal as an endogenous mediator of neuronal and glial cell death / S. Ivanova, G.I. Botchkina, Y. Al-Abed [et al.] // *The journal of experimental medicine*. - 1998. - Vol. 188. - № 2. - P. 327-340.
136. Jacobsson, L.T. Perinatal characteristics and risk of rheumatoid arthritis / L.T. Jacobsson, M.E. Jacobsson, J. Askling [et al.] // *BMJ: British medical journal*. - 2003. - Vol. 326. - № 7398. - P. 1068-1069. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7398.1068>.

137. Jager, I. Mineralized collagen fibrils: A mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles / I. Jager, P. Fratzl // *Biophysical journal*. – 2000. – Vol. 79. – № 4. – P. 1737-46.
138. Jahnen-Dechent, W. Cloning and targeted depletion of the mouse fetuin gene / W. Jahnen-Dechent, T. Schinke, A. Trindl [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 1997. – Vol. 272. – № 50. – P. 31496-503.
139. Janssens, K. Transforming growth factor-beta1 to the bone / K. Janssens, P. ten Dijke, S. Janssens [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2005. – Vol. 26. – № 6. – P. 743-74. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2004-0001>.
140. Jersmann, H.P. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macrophagocytosis by human macrophages / H. P. Jersmann, I. Dransfield, S.P. Hart // *Clinical science*. – 2003. – Vol. 105. – № 3. – P. 273-278. <https://dx.doi.org/10.1042/CS20030126>.
141. Jia, D. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density / D. Jia, C.A. O'Brien, S.A. Stewart [et al.] // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147. – № 12. – P. 5592-5599.
142. Jirholt, J. The genetics of rheumatoid arthritis and the need for animal models to find and understand the underlying genes / J. Jirholt, A-K. B. Lindqvist, R. Holmdahl // *Arthritis research*. – 2001. – Vol. 3. – № 2. – P. 87-97. <https://dx.doi.org/10.1186/ar145>.
143. Johnell, O. Epidemiology of osteoporotic fractures / O. Johnell, J. Kanis // *Osteoporosis international*. – 2005. – Vol. 16. – Suppl. 2 – S. 3-7.
144. Jongbloed, S.L. Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis / S. L. Jongbloed, M. C. Lebre, A. R. Fraser [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2006. – Vol 8. – № 1. – P. 15. <https://dx.doi.org/10.1186/ar1864>.
145. Jongbloed, S.L. Plasmacytoid dendritic cells regulate breach of self-tolerance in autoimmune arthritis / S. L. Jongbloed, R. A. Benson, M. B. Nickdel [et al.] // *Journal of immunology*. – 2009. – Vol. 182. – № 2. – P. 963-968. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.182.2.963>.

146. Kadowaki, T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // *The journal of clinical investigation*. – 2006. – Vol. 116. – № 7. – P. 1784-92.
147. Kallberg, H. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies / H. Kallberg, S. Jacobsen, C. Bengtsson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Vol. 68. – № 2. – P. 222-7. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.086314>.
148. Kamel Mohamed, S.G. Interleukin-4 inhibits RANKL-induced expression of NFATc1 and c-Fos: a possible mechanism for downregulation of osteoclastogenesis / S.G. Kamel Mohamed, E. Sugiyama, K. Shinoda [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2005. – Vol. 329. – № 9. – P. 839-45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.049>.
149. Kamolmatyakul, S. Interferon-gamma down-regulates gene expression of cathepsin K in osteoclasts and inhibits osteoclast formation / S. Kamolmatyakul, W. Chen, Y.P. Li // *Journal of dental research*. – 2001. – Vol. 80. – № 1. – P. 351-5. <https://dx.doi.org/10.1177/00220345010800011001>.
150. Karlson, E.W. A prospective study of androgen levels, hormone-related genes and risk of rheumatoid arthritis / E.W. Karlson, L.B. Chibnik, M. McGrath [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2009. – Vol. 11. – № 3. – R97. <https://dx.doi.org/10.1186/ar2742>.
151. Karlson, E.W. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study / E.W. Karlson, L.A. Mandi, S.E. Hankinson [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2004. – Vol. 50. – № 11. – P. 3458-3467.
152. Karr, R.W. Association of HLA-DRw4 with rheumatoid arthritis in black and white patients / R.W. Karr, G.E. Rodey, T. Lee [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 1980. – Vol. 23. – № 11. – P. 1241-5.
153. Karsdal, M.A. Biochemical markers in bone disease / M.A. Karsdal, A.-C. Bay-Jensen, K. Henriksen // *Rheumatology* / Ed M. C. Hochberg. – 7<sup>th</sup> edition. – Philadelphia: ELSEVIER, 2018. – P. 1661-1670.

154. Keller, J. Transgenic over-expression of interleukin-33 in osteoblasts results in decreased osteoclastogenesis / J. Keller, P. Catala-Lehnen, K. Wintges [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2012. – Vol. 417. – № 1. – P. 217-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.11.088>.

155. Kellermann, J. The arrangement of disulfide loops in human alpha 2-HS glycoprotein. Similarity to the disulfide bridge structures of cystatins and kininogens / J. Kellermann, H. Haupt, E.A. Auerswald [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 1989. – Vol. 264. – № 24. – P. 14121-8.

156. Kim, K.S. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine / K.S. Kim, S.W. Hong, D. Han [et al.] // *Science*. – 2016. – Vol. 351. – № 6275. – P. 858-63. <https://dx.doi.org/10.1126/science.aac5560>.

157. Kim, S.Y. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis / S.Y. Kim, S. Schneeweiss, J. Liu [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2010. – Vol. 12. – № 4. – R154. <https://dx.doi.org/10.1186/ar3107>

158. Kitaura, H. IL-12- and IL-18-mediated nitric oxide-induced apoptosis in TNF-alpha-mediated osteoclastogenesis of bone marrow cells / H. Kitaura, Y. Fukimura, M. Yoshimatsu [et al.] // *Calcified tissue international*. – 2011. – Vol. 89. – № 1. – P. 65-73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-011-9494-0>.

159. Klaasen, R. The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: a prospective study / R. Klaasen, R. M. Thurlings, C. A. Wijbrandts [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2009. – № 60. – № 11. – P. 3217 – 3224. <https://dx.doi.org/10.1002/art.24913>

160. Klareskog, L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination / L. Klareskog, P. Stolt, K. Lundberg [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2006. – Vol. 54. – № 1. – P. 38-46.

161. Klareskog, L. Rheumatoid arthritis / L. Klareskog, A. I. Catrina, S. Paget // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – № 9664. – P. 659-672.



162. Klimiuk, P.A. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis / P.A. Klimiuk, J.J. Goronzy, J. Bjornsson [et al.] // *The American journal of pathology*. – 1997. – Vol. 151. – № 5. – P. 1311-1319.

163. Koenders, M.I. Blocking of Interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1 / M.I. Koenders, E. Lubberts, B. Oppers-Walgreen [et al.] // *The American journal of pathology*. – 2005. – Vol. 167. – № 1. – P. 141-9. [https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62961-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62961-6).

164. Kohara, H. IFN-gamma directly inhibits TNF-alpha-induced osteoclastogenesis in vitro and in vivo and induces apoptosis mediated by Fas/Fas ligand interactions / H. Kohara, H. Kitaura, Y. Fujimura [et al.] // *Immunology letters*. – 2011. – Vol. 137. – № 1-2. – P. 53-61. <https://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2011.02.017>.

165. Kokkola, R. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages / R. Kokkola, A. Andersson, G. Mullins [et al.] // *Scandinavian journal of immunology*. – 2005. – Vol. 61. – № 1. – P. 1-9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.0300-9475.2005.01534.x>.

166. Koller, B.H. Chromosomal organization of the human major histocompatibility complex class 1 gene family / B. H. Koller, D.E. Geraghty, R. DeMars [et al.] // *The journal of experimental medicine*. – 1989. – Vol. 169. – № 2. – P. 469-80.

167. Komaba, H. Fetuin-mineral complex: a new potential biomarker for vascular calcification? / H. Komaba, M. Fukagawa // *Kidney international*. – 2009. – Vol. 75. – № 9. – P. 874-6. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.52>.

168. Konttinen, Y.T. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: different profiles in trauma and rheumatoid arthritis / Y.T. Konttinen, M. Ainola, H. Valleala [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 1999. – Vol. 58. – № 11. – P. 691-697.

169. Kotake, S. Human osteoclastogenic T cells and human osteoclastology / S. Kotake, Y. Nanke, T. Yago [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2009. – Vol. 60. – № 11. – P. 3158-63. <https://dx.doi.org/10.1002/art24886>.

170. Kusnierz-Cabala, B. Serum fetuin-a concentrations in patients with acute pancreatitis / B. Kusnierz-Cabala, A. Gurda-Duda, J. Panek [et al.] // *Clinical laboratory*. – 2010. – Vol. 56. – № 5-6. – P. 191-195.

171. Lader, C.S. Prostaglandin E2, interleukin1alpha, and tumor necrosis factor-alpha increase human osteoclast formation and bone resorption in vitro / C.S. Lader, A.M. Flanagan // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139. – № 7. – P. 3157-64. <https://dx.doi.org/10.1210/en.139.7.3157>.

172. Lahiri, M. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? / M. Lahiri, C. Morgan, D.P. Symmons [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51. – № 3. – P. 499-512. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker299>.

173. Lam, J. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand / J. Lam, S. Takeshita, J.A. Barker // *The journal of clinical investigation*. – 2000. – Vol. 106. – № 12. – P. 1481-8. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI11176>.

174. Lawrence, J.S. Heberden oration, 1969. Rheumatoid arthritis – nature or nurture? / J.S. Lawrence // *Annals of the rheumatic diseases*. – 1970. – Vol. 29. – № 4. – P. 257-379. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.29.4.357>.

175. Lebre, M.C. Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP- dendritic cells with distinct cytokine profiles / M. C. Lebre, S. L. Jongbloed, S. W. Tas [et al.] // *The American journal of pathology*. - 2008. - Vol. 172. – № 4. - P. 940-950. <https://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2008.070703>.

176. Lebreton, J.P. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: Evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant / J.P. Lebreton, F. Joisel, J.P. Raoult [et al.] // *The journal of clinical investigation*. – 1979. – Vol. 64. – № 4. – P. 1118-29.

177. Lee, C.C. Human alpha 2-HS-glycoprotein: the A and B chains with a connecting sequence are encoded by a single mRNA transcript / C.C. Lee, B.H. Bowman, F.M. Yang // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1987. – Vol. 84. – № 13. – P. 4403-7.

178. Li, J. Polyamines in the brain: distribution, biological interactions, and their potential therapeutic role in brain ischaemia / J. Li, K.M. Doyle, T. Tatlisumak // *Current medicinal chemistry*. – 2007. – Vol. 14. – № 17. – P. 1807-1813.
179. Li, W. A major ingredient of green tea rescues mice from lethal sepsis partly by inhibiting HMGB1 / W. Li, M. Ashok, J. Li [et al.] // *PLoS one*. – 2007. – Vol. 2. – № 11. – e1153. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0001153>.
180. Li, W. A hepatic protein, fetuin-A, occupies a protective role in lethal systematic inflammation / W. Li, S. Zhu, J. Li [et al.] // *PLoS one*. – 2011. – Vol. 6. – № 2. – e16945. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016945>.
181. Liao, K.P. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis / K.P. Liao, L. Alfredsson, E.W. Karlson // *Current opinion in rheumatology*. – 2009. – Vol. 21. – № 3. – P. 279-283. <https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32832a2e16>.
182. Liu, D. Effect of interleukin-10 on gene expression of osteoclastogenic regulatory molecules in the rat dental follicle / D. Liu, S. Yao, G.E. Wise // *European journal of oral sciences*. – 2006. – Vol. 114. – № 1. – P. 42-9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0722.2006.00283.x>.
183. Liu, X.H. Interactive effect of interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system / X.H. Liu, A. Kirschenbaum, S. Yao, A.C. Levine // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 1068. – P. 225-33. <https://dx.doi.org/10.1196/annals.1346.047>.
184. Lord, J.M. A physiological role for alpha2-HS glycoprotein: stimulation of macrophage uptake of apoptotic cells / J.M. Lord // *Clinical science*. – 2003. – Vol. 105. – № 3. – P. 267-268. <https://dx.doi.org/10.1042/CS20030177>.
185. Lunt, M. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS study / M. Lunt, D. Felesenberg, J. Reeve [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. – 1997. – Vol. 12. – № 11. – P.1883-1894.
186. Lv, B. High-mobility group box 1 protein induces tissue factor expression in vascular endothelial cells via activation of NF-kappaB and Egr-1 / B. Lv, H. Wang,

Y. Tang [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2009. – Vol. 102. – № 2. – P. 352-359. <https://dx.doi.org/10.1160/TH08-11-0759>.

187. Mabileau, G. Interleukin-32 promotes osteoclast differentiation but not osteoclast activation / G. Mabileau, A. Sabokbar // *PLoS one*. – 2009. – Vol. 4. – № 1. – e4173. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004173>.

188. MacKay, K. Wholegenome linkage analysis of rheumatoid arthritis susceptibility loci in 252 affected sibling pairs in the United Kingdom / K. MacKay, S. Eyre, A. Myerscough [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2002. – Vol. 46. – № 5. – P. 632-639. <https://dx.doi.org/10.1002/art.10147>.

189. Makiishi-Shimobayashi, C. Interleukin-18 up-regulates osteoprotegerin expression in stromal/osteoblastic cells / C. Makiishi-Shimobayashi, T. Tsukimura, T. Iwasaki [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2001. – Vol. 281. – № 2. – P. 361-6. <https://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2011.4380>.

190. Mandi, L.A. Is birthweight associated with risk of rheumatoid arthritis? Data from a large prospective cohort study / L.A. Mandi, K.H. Costenbader, J. Simard [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Vol. 68. – № 4. – P. 514-518. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.080937>.

191. Masi, A.T. Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and adrenal androgen functions in rheumatoid arthritis: an odyssey of hormonal relationships to the disease / A.T. Masi, R.T. Chatterton, J.C. Aldag // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1999. – Vol. 876. – P. 53-62. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07622.x>.

192. Mathews, S.T. Alpha-2HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor / S.T. Mathews, N. Chellam, P.R. Srinivas [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2000. – Vol. 164. – № 1-2. – P. 87-98.

193. Mathews, S.T. Bovine fetuin is an inhibitor of insulin receptor tyrosine kinase / S.T. Mathews, P.R. Srinivas, M.A. Leon [et al.] // *Life sciences*. – 1997. – Vol. 61. – № 16. – P. 1583-92. [https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00737-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00737-6).

194. Matsui, I. Fully phosphorylated fetuin-A forms a mineral complex in the serum of rats with adenine-induced renal failure / I. Matsui, T. Hamano, S. Mikami [et al.] // *Kidney international*. – 2009. – Vol. 75. – № 9. – P. 915-28. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.700>.
195. Mauviel, A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression / A. Mauviel // *Journal of cellular biochemistry*. – 1993. – Vol. 53. – № 4. – P. 288-295. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.240530404>.
196. McInnes, I.B. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Schett // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – № 10086. – P. 2328-37. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1).
197. McInnes, I.B. State-of-the-art: rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, J.R. O'Dell // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2010. – Vol. 69. – № 11. – P. 1898-1906. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.134684>.
198. Merchant, H.A. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract / H.A. Merchant, F. Liu, M. Orlu Gul [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. – 2016. – Vol. 512. – № 2. – P. 382-95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.024>.
199. Metry, G. Low serum fetuin-A concentration predicts poor outcome only in the presence of inflammation in prevalent haemodialysis patients / G. Metry, P. Stenvinkel, A.R. Qureshi [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2008. – Vol. 38. – № 11. – P. 804-811. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02032.x>.
200. Mirosavljevic, D. T-cells mediate an inhibitory effect of interleukin-4 on osteoclastogenesis / D. Mirosavljevic, J.M. Quinn, J. Elliott // *Journal of bone and mineral research*. – 2003. – Vol. 18. – № 6. – P. 845-93. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.6.984>.
201. Misu, H. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance / H. Misu, T. Takamura, H. Takayama [et al.] // *Cell metabolism*. – 2010. – Vol. 12. – № 5. – P. 483-495. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.09.015>.
202. Miyamoto, Y. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis / Y. Miyamoto, A. Mabuchi, D. Shi [et

al.] // Nature genetics. – 2007. – Vol. 39. – № 4. – P. 529-533.  
<https://dx.doi.org/10.1038/2005>.

203. Mizuno, M. Identification of the rat bone 60K acidic glycoprotein as alpha 2HS-glycoprotein / M. Mizuno, M.C. Farach-Carson, G.J. Pinero [et al.] // Bone and mineral. – 1991. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-21. [https://dx.doi.org/10.1016/0169-6009\(91\)90046-3](https://dx.doi.org/10.1016/0169-6009(91)90046-3).

204. Moos, V. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with Tropheryma whipplei / V. Moos, T. Schneider // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2011. – Vol. 30. – № 10. – P. 1151-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1209-y>.

205. Mori, K. Fetuin-A: A Multifunctional Protein / K. Mori, M. Emoto, M. Inaba // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery. – 2011. – Vol. 5. – № 2. – P. 124-146.

206. Morita, Y. Il-18 inhibits TNG-alpha-induced osteoclastogenesis via a Tcell-independent mechanism in synergy with IL-12 in vivo / Y. Morita, H. Kitaura, M. Yoshimatsu [et al.] // Calcified tissue international. – 2010. – Vol. 86. – № 3. – P. 242-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-010-9335-6>.

207. Mu, H. Relative predispositional effects and mode of inheritance of HLA-DRB1 alleles among community-based Caucasian females with rheumatoid arthritis / H. Mu, M.C. King, L.A. Criswell // Genetic epidemiology. – 1998. – Vol. 15. – № 2. – P. 123-34. [https://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2272\(1998\)15:2<123::AID-GEPI2>3.0.CO;2-7](https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-2272(1998)15:2<123::AID-GEPI2>3.0.CO;2-7).

208. Mudgett, J.S. Susceptibility of stromelysin 1-deficient mice to collagen-induced arthritis and cartilage destruction / J.S. Mudgett, N.I. Hutchinson, N.A. Chartrain [et al.] // Arthritis and rheumatism. – 1998. – Vol. 41. – № 1. – P. 110-121. [https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199801\)41:1<110::AID-ART14>3.0.CO;2-G](https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199801)41:1<110::AID-ART14>3.0.CO;2-G).

209. Mukhopadhyay, S. Proinflammatory and anti-inflammatory attributes of fetuin-a: a novel hepatokine modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic syndrome / S. Mukhopadhyay, S. Mondal, M. Kumar [et al.] // Endocrine

practice. – 2014. – Vol. 20. – № 12. – P. 1345-51.  
<https://dx.doi.org/10.4158/ep14421.ra>.

210. Mundy, G.R. Osteoporosis and inflammation / G.R. Mundy // Nutrition reviews. – 2007. – Vol. 65. – № 12. – Part 2. – S147-51. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00353.x>.

211. Murray, C. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / C. Murray, T. Vos, R. Lozano [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – № 9859. – P. 2197-223. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4).

212. Nagata, N. Inhibition of RANKL-induces osteoclast formation in mouse bone marrow cells by IL-12: involvement of IFN-gamma possibly induced from non-T cell population / N. Nagata, H. Kitaura, N. Yoshida [et al.] // Bone. – 2003. – Vol. 33. – № 4. – P. 721-32. [https://dx.doi.org/10.1016/S8756-3283-\(03\)00213-8](https://dx.doi.org/10.1016/S8756-3283-(03)00213-8).

213. Nakashima, T. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of Nf-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines / T. Nakashima, Y. Kobayashi, S. Yamasaki [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 2000. – Vol. 275. – № 3. – P. 768-75. <https://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.3379>.

214. Nakchbandi, I.A. Il-6 negatively regulates Il-11 production in vitro and in vivo / I.A. Nakchbandi, M.A. Mitnick, U.S. Masiukiewicz [et al.] // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – № 9. – P. 3850-6. <https://dx.doi.org/10.1210/en.142.9.3850>.

215. Nawratil, P. Limited proteolysis of human alpha2-HS glycoprotein/fetuin. Evidence that a chymotryptic activity can release the connecting peptide / P. Nawratil, S. Lenzen, J. Kellermann [et al.] // The journal of biological chemistry. – 1996. – Vol. 271. – № 49. – P. 31735-41. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.49.31735>.

216. O'Dell, J.R. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications / J.R. O'Dell, C.E. Haire, N. Erikson [et al.] // The New England journal of medicine. – 1996. – Vol. 334. – № 20. – P. 1287-91. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199605163342002>.

217. Ogata, Y. A novel role of Il-15 in the development of osteoclasts: inability to replace its activity with Il-2 / Y. Ogata, A. Kukita, T. Kukita [et al.] // *Journal of immunology*. – 1999. – Vol. 162. – № 5. – P. 2756-60.
218. Ohnishi, T. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for a 59 kD bone sialoprotein of the rat: Demonstration that it is a counterpart of human alpha 2-HS glycoprotein and bovine fetuin / T. Ohnishi, O. Nakamura, M. Ozawa [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. – 1993. – Vol. 8. – № 3. – P. 367-77. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080314>.
219. Oldstone, M.B. Molecular mimicry as a mechanism for the cause and a probe uncovering etiologic agent(s) of autoimmune disease / M.B. Oldstone // *Current topics in microbiology and immunology*. – 1989. – Vol. 145. – P. 127-35. [https://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-74594-2\\_11](https://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-74594-2_11).
220. Olivier, E. Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals / E. Olivier, E. Soury, P. Ruminy [et al.] // *The biochemical journal*. – 2000. – Vol. 350. – Part 2. – P. 589-97.
221. Ombrellino, M. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan / M. Ombrellino, H. Wang, H. Yang [et al.] // *Shock*. – 2001. – Vol. 15. – № 3. – P. 181-185. <https://dx.doi.org/10.1097/00024382-200115030-00004>.
222. Ong, B. Critical role for the Val/Gly86 HLA-DR beta dimorphism in autoantigen presentation to human T cells / B. Ong, N. Willcox, P. Wordsworth [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1991. – Vol. 88. – № 16. – P. 7343-7. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.88.16.7343>.
223. Orellana, C. Parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish epidemiological investigation of rheumatoid arthritis study / C. Orellana, S. Wedren, H. Källberg [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 4. – P. 752-5.
224. Osawa, M. Structure of the gene encoding human alpha 2-HS glycoprotein (AHSG) / M. Osawa, K. Umetsu, M. Sato [et al.] // *Gene*. – 1997. – Vol. 196. – № 1-2. – P. 121-5. [https://dx.doi.org/10.1016/s0378-1119\(97\)00216-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0378-1119(97)00216-3).



225. Ott, S.M. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume / S.M. Ott // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3. – Suppl. 3. – P. S151-6. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.04301206>.

226. Ozturk, S. Fetuin-A and its association with disease activity on psoriatic arthritis / S. Ozturk, M. Keser, D. Kozaci [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – Suppl. 2. – P. 207. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.4473>.

227. Palmqvist, P. Inhibition of hormone and cytokine-stimulated osteoclastogenesis and bone resorption by interleukin-4 and interleukin-13 is associated with increased osteoprotegerin and decreased RANKL and RANK in a STAT6-dependent pathway / P. Palmqvist, P. Lundberg, E. Persson [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 2006. – Vol. 281. – № 5. – P. 2414-29. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M510160200>.

228. Palmqvist, P. Il-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvarie / P. Palmqvist, E. Perrson, H.H. Conaway [et al.] // *Journal of immunology*. – 2002. – Vol. 169. – № 6. – P. 3353-62. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.169.6.3353>.

229. Pannen, B.H. The acute-phase response / B.H. Pannen, J.L. Robotham // *New Horizons*. – 1995. – Vol. 3. – № 2. – P. 183-97.

230. Pappa, E. Role of fetuin A in the diagnosis and treatment of joint arthritis / E. Pappa, S.P. Despina, S. Pneumaticos [et al.] // *World Journal of Orthopedics*. – 2017. – Vol. 8. – №6. – P. 461-464.

231. Park, J.S. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors / J.S. Park, F. Gamboni-Robertson, Q. He [et al.] // *American journal of physiology. Cell Physiology*. – 2006. – Vol. 290. – № 3. – P. 917-924. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00401.2005>.

232. Park, J.S. Involvement of TLR 2 and TLR 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein (HMGB1) / J.S. Park, D. Svetkauskaite, Q. He [et al.] //

The journal of biological chemistry. – 2004. – Vol. 279. – № 9. – P. 7370-7377.  
<https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M306793200>.

233. Parks, W.C. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity / W.C. Parks, C.L. Wilson, Y.S. Lopez-Boado // Nature reviews. Immunology. – 2004. – Vol. 4. – № 8. – P. 617-629. <https://dx.doi.org/10.1038/nri1418>.

234. Pedersen, M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides / M. Pedersen, S. Jacobsen, M. Klarlund [et al.] // Arthritis research & therapy. – 2006. – Vol. 8. – № 4. – R133. <https://dx.doi.org/10.1186/ar2022>.

235. Pederson, K.O. Fetuin, a new globulin isolated from serum / K.O. Pederson // Nature. – 1944. – Vol. 154. – № 3914. – P. 575. <https://dx.doi.org/10.1038/154575a0>.

236. Pereira, R.M.R. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases / R.M.R. Pereira, J.F. Carvalho, E. Canalis // Clinics. – 2010. – Vol. 65. – № 11. – P. 1197-1205.

237. Phillips, D.I. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? / D.I. Phillips, D.J. Barker, C.H. Fall [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 1998. – Vol. 83. – № 3. – P. 757-60. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.3.4634>.

238. Picerno, V. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis / V. Picerno, F. Ferro, A. Adinolfi [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2015. – Vol.33. – №4. – P. 551-8.

239. Pikwer, M. Breast-feeding, but not oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis / M. Pikwer, U. Bergstrom, J.A. Nilsson [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2009. – Vol. 68. – № 4. – P. 526-530. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.084707>.

240. Price, P.A. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin and matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats / P.A. Price, G.R. Thomas, A.W. Pardini [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2002. – Vol. 277. – № 6. – P. 3926-34. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M106366200>.

241. Price, P.A. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin / P.A. Price, D. Toroian, J.E. Lim // *The journal of biological chemistry*. – 2009. – Vol. 284. – № 25. – P. 17092-101. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.007013>.
242. Price, P.A. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat / P.A. Price, M.K. Williamson, T.M. Nguyen [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 2004. – Vol. 279. – № 3. – P. 1594-600. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M305199200>.
243. Qin, S. Role of HMGB1 in apoptosis-mediated sepsis lethality / S. Qin, H. Wang, R. Yuan [et al.] // *The journal of experimental medicine*. – 2006. – Vol. 203. – № 7. – P. 1637-1642. <https://dx.doi.org/10.1084/jem.20052203>.
244. Quinn, J.M. Fibroblastic stromal cells express receptor activator of NF-kappa B ligand and support osteoclast differentiation / J.M. Quinn, N.J. Horwood, J. Elliott, [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. – 2000. – Vol. 15. – № 8. – P. 1459-66. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.8.1459>.
245. Ragab, A.A. Cytokines synergistically induce osteoclast differentiation: support by immortalized or normal calvarial cells / A.A. Ragab, J.L. Nalepka, Y. Bi [et al.] // *American journal of physiology. Cell Physiology*. – 2002. – Vol. 283. – № 3. – C. 679-87. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00421.2001>
246. Rauth, G. The nucleotide and partial amino acid sequences of rat fetuin. Identity with the natural tyrosine kinase inhibitor of the rat insulin receptor / G. Rauth, O. Poschke, E. Fink [et al.] // *European journal of biochemistry*. – 1992. – Vol. 204. – № 3. – P. 523-9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1992.tb16663.x>.
247. Reme, T. Mutations of the p53 tumour suppressor gene in erosive rheumatoid synovial tissue / T. Rème, A. Travaglio, E. Gueydon [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. – 1998. – Vol. 111. – № 2. – P. 353-358.
248. Rendon-Mitchell, B. IFN-gamma induces High Mobility Group Box 1 protein release partly through a TNF-dependent mechanism / B. Rendon-Mitchell, M. Ochani, J. Li [et al.] // *Journal of immunology*. – 2003. – Vol. 170. – № 7. – P. 3890-3897. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.170.7.3890>.

249. Reveille, J.D. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis. The MIRA Trial Group. Minocycline in Rheumatoid Arthritis / J.D. Reveille, G.S. Alarcon, S.E. Fowler [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 1996. – Vol. 39. – № 11. – P. 1802-7. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780391105>.
250. Rizzu, R. Three members of the human cystatin gene superfamily, AHSB, HRG, and KNG, map within one megabase of genomic DNA at 3q27 / R. Rizzu, A. Baldini // *Cytogenetics and cell genetics*. – 1995. – Vol. 70. – № 1-2. – P. 26-8. <https://dx.doi.org/10.1159/000133984>.
251. Rodríguez-Reyna, T.S. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease / T.S. Rodríguez-Reyna, C. Martínez-Reyes, J.K. Yamamoto-Furusho // *World journal of gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15. – № 44. – P. 5517-24. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.5517>.
252. Rojas, M. Molecular mimicry and autoimmunity / M. Rojas, P. Restrepo-Jimenez, D.M. Monsalve [et al.] // *Journal of autoimmunity*. – 2018. – Vol. 95. – P. 100-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.012>.
253. Ross, C.B. Jejunoileal bypass arthritis / C.B. Ross, H.W. Scott, T. Pincus // *Bailliere's clinical rheumatology*. – 1989. – Vol. 3. – № 2. – P. 339-55. [https://dx.doi.org/10.1016/s0950-3579\(89\)80025-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0950-3579(89)80025-1).
254. Round, J.L. The Toll-Like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota / J.L. Round, S.M. Lee, J. Li [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 332. – № 6032. – P. 974-977. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1206095>.
255. Sakai, S. 1-Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits osteoclastogenesis through OFN-beta-dependent NFATc1 suppression / S. Sakai, H. Takaishi, K. Matsuzaki [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. – 2009. – Vol. 27. – № 6. – P. 643-52. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-009-0084-4>.
256. Sambrook, P.N. Osteocyte viability with glucocorticoid therapy: relation to histomorphometry / P.N. Sambrook, D.R. Hughes, A.E. Nelson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2003. – Vol. 62. – № 12. – P. 1215-1217. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.008839>.

257. Sambrook, P.N. Genetics of osteoporosis / P.N. Sambrook, P.J. Kelly, N.A. Morrison [et al.] // *British journal of rheumatology*. – 1994. – Vol. 33. – № 11. – P. 1007-1011. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.11.1007>.
258. Sari, A. The Relationship between Fetuin-A and Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis / A. Sari, T. Uslu // *Turkish Journal of Rheumatology*. – 2013. – Vol. 28. – № 3. – P. 195-201.
259. Sato, H. Decreased levels of circulating  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in Patients with Rheumatoid Arthritis / H. Sato, J.J. Kazama, Y. Wada [et al.] // *Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 37. – № 20. – P. 1685-1691. <https://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6269>.
260. Sattar, M.A. Association between HLA-DR antigens and rheumatoid arthritis in Arabs / M.A. Sattar, M. al-Saffar, R.T. Guindi [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 1990. – Vol. 49. – № 3. – P. 147-9. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.49.3.147>.
261. Sattar, N. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions / N. Sattar, I. B. McInnes // *Current opinion in rheumatology*. – 2005. – Vol. 17. – № 3. – P. 286-292. <https://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000158150.57154.f9>.
262. Schafer, C. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein /fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification / C. Schafer, A. Heiss, A. Schwarz [et al.] // *The journal of clinical investigation*. – 2003. – Vol. 112. – № 3. – P. 357-66. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI17202>.
263. Scher, J.U. The microbiome and rheumatoid arthritis / J.U. Scher, S.B. Abramson // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2011. – Vol. 7. – № 10. – P. 569-578. <https://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.121>.
264. Schinke, T. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation *in vitro* and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis / T. Schinke, C. Amendt, A. Trindl [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 1996. – Vol. 271. – № 34. – P. 20789-96. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.34.20789>.

265. Schulze, J. Interleukin-33 is expressed in differentiated osteoblasts and blocks osteoclast formation from bone marrow precursor cells / J. Schulze, T. Bickert, F.T. Beil [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. – 2011. – Vol. 26. – № 4. – P. 704-17. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.269>.

266. Shirhan, M.D. Spermine reduces infarction and neurological deficit following a rat model of middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study / M.D. Shirhan, S.M. Moochhala, P.Y. Ng [et al.] // *Neuroscience*. – 2004. – Vol. 124. – №2. – P. 299-304. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.10.050>.

267. Silman, A. Do new cases of rheumatoid arthritis cluster in time or in space? / A. Silman, C. Bankhead, B. Rowlingson [et al.] // *International journal of epidemiology*. – 1997. – Vol. 26. – № 3. – P. 628-634. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/26.3.628>.

268. Silman, A. Is rheumatoid arthritis becoming less severe? / A. Silman, P. Davies, H.L. Currey [et al.] // *Journal of chronic diseases*. – 1983. – Vol. 36. – № 12. – P. 891-7. [https://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(83\)90011-5](https://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(83)90011-5).

269. Silman, A.J. Parity status and the development of rheumatoid arthritis / A.J. Silman // *American journal of reproductive immunology*. – 1992. – Vol. 28. – № 3-4. – P. 228-230. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00799.x>.

270. Silman, A.J. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study / A. J. Silman, A.J. MacGregor, W. Thomson [et al.] // *British journal of rheumatology* – 1993. – Vol. 32. – № 10. – P. 903-907. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.10.903>.

271. Stastny, P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis / P. Stastny // *The New England journal of medicine*. – 1978. – Vol. 298. – № 16. – P. 869-871. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM197804202981602>.

272. Stastny, P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis / P. Stastny // *The journal of clinical investigation*. – 1976. – Vol. 57. – № 5. – P.1148-1157. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI108382>.

273. Stefan, N. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes / N. Stefan, A. Fritsche, C. Weikert [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – № 10. – P. 2762-2767. <https://dx.doi.org/10.2337/db08-0538>.
274. Stefan, N. The role of hepatokines in metabolism / N. Stefan, H.U. Haring // *Nature reviews. Endocrinology*. – 2013. – Vol. 9. – № 3. – P. 144–152. <https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.258>.
275. Stefan, N. Impact of the Adipokine Adiponectine and the Hepatokine Fetuin-A on the Development of Type 2 Diabetes: Prospective Cohort- and Cross-Sectional Phenotyping Studies / N. Stefan, Q. Sun, A. Fritsche [et al.] // *PLoS one*. – 2014. – Vol. 9. – №3. – e92238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092238>.
276. Stein, N.C. Interleukin-4 and interleukin-13 stimulate the osteoclast inhibitor osteoprotegerin by human endothelial cells through the STAT6 pathway / N.C. Stein, C. Kreutzmann, S.P. Zimmermann [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. – 2008. – Vol. 23. – № 5. – P. 750-8. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080203>.
277. Stolt, P. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases / P. Stolt, C. Bengtsson, B. Nordmark [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2003. – Vol. 62. – № 9. – P. 835-841. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.62.9.835>.
278. Sunyer, T. Proinflammatory agents, IL-8 and IL-10, upregulate inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in avian osteoclast-like cells / T. Sunyer, L. Rothe, X. Jiang [et al.] // *Journal of cellular biochemistry*. – 1996. – Vol. 60. – № 4. – P. 469-83. [https://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(19960315\)60:4<AID-JCB4>3.0.CO;2-Q](https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(19960315)60:4<AID-JCB4>3.0.CO;2-Q).
279. Svartz, N. The primary cause of rheumatoid arthritis is an infection--the infectious agent exists in milk / N. Svartz // *Acta medica Scandinavica*. – 1972. – Vol. 192. – № 3. – P. 231-9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1972.tb04807.x>.
280. Svartz, N. The treatment of rheumatic polyarthritis with acid azo compounds / N. Svartz // *Rheumatism*. – 1948. – Vol. 4. – № 1. – P. 180-5.
281. Symmons, D.P. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident

case-control study in Norfolk, England / D.P. Symmons, C.R. Bankhead, B.J. Harrison [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 1997. – Vol. 40. – № 11. – P. 1955-61. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780401106>.

282. Szweras, M. Alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodeling / M. Szweras, D. Liu, E.A. Partridge [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 2002. – Vol. 277. – № 22. – P. 19991-7. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112234200>.

283. Takahashi, N. Recombinant human interferon-gamma inhibits formation of human osteoclast-like cells / N. Takahashi, G.R. Mundy, G.D. Roodman // *Journal of immunology*. – 1986. – Vol. 137. – № 11. – P. 3544-9.

284. Takata, H. High glucose induces transactivation of the alpha2-HS glycoprotein gene through the ERK 1/2 signaling pathway / H. Takata, Y. Ikeda, T. Suehiro [et al.] // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2009. – Vol. 16. – № 4. – P. 448-56. <https://dx.doi.org/10.5551/jat.no950>.

285. Takayanagi, H. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta / H. Takayanagi, S. Kim, K. Matsuo [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 416. – № 6882. – P. 744-9. <https://dx.doi.org/10.1038/416744a>.

286. Takayanagi, H. Signaling crosstalk between RANKL and interferons in osteoclast differentiation / H. Takayanagi, S. Kim, T. Taniguchi // *Arthritis research*. – 2002. – Vol. 4. – Suppl. 3. – S227-32. <https://dx.doi.org/10.1186/ar581>.

287. Takayanagi, H. T-cell mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN-gamma / H. Takayanagi, K. Ogasawara, S. Hida [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 408. – № 6812. – P. 600-5. <https://dx.doi.org/10.1038/35046102>.

288. Takemura, S. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis / S. Takemura, A. Braun, C. Crowson [et al.] // *Journal of immunology*. – 2001. – Vol. 167. – № 2. – P. 1072-1080. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.167.2.1072>.



289. Taylor, P. C. Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis / P. C. Taylor, B. Sivakumar // *Current opinion in rheumatology*. – 2005. – Vol. 17. – № 3. – P. 293-298. <https://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000155361.83990.5b>.
290. Tekeoglu, I. Levels of serum pantraxin 3, IL-6, fetuin A and insulin in patients with rheumatoid arthritis / I. Tekeoglu, H. Harman, S. Sag [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 83. – P. 171-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2016.04.009>.
291. Toroian, D. The essential role of fetuin in the serum-induced calcification of collagen / D. Toroian, P.A. Price // *Calcified tissue international*. – 2008. – Vol. 82. – № 2. – P. 116-26. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-007-9085-2>.
292. Toroian, D. The size exclusion characteristics of type I collagen: implications for the role of noncollagenous bone constituents in mineralization / D. Toroian, J.E. Lim, P.A. Price // *The journal of biological chemistry*. – 2007. – Vol. 282. – № 31. – P. 22437-47. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M700591200>.
293. Toussiro, E. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases / E. Toussiro, G. Streit, D. Wendling // *Current medicinal chemistry*. – 2007. – Vol. 14. – № 10. – P. 1095-1100. <https://dx.doi.org/10.2174/092986707780362826>.
294. Triffitt, J.T. Origin of plasma alpha<sub>2</sub>HS-glycoprotein and its accumulation in bone / J.T. Triffitt, U. Gebauer, B.A. Ashton [et al.] // *Nature*. – 1976. – Vol. 262. – № 5565. – P. 226-7. <https://dx.doi.org/10.1038/262226a0>.
295. Tylavski, F.A. Familial resemblance of radial bone mass between premenopausal mothers and their college age daughters / F.A. Tylavski, A.D. Bortz, R.L. Hancock [et al.] // *Calcified tissue international*. – 1989. – Vol. 45. – № 5. – P. 265-272. <https://dx.doi.org/10.1007/bf02556017>.
296. Ulloa, L. Ethyl piruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation / L. Ulloa, M. Ochani, H. Yang [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2002. – Vol. 99. – № 19. – P. 12351-12356. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.192222999>.
297. Ushiyama, T. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids / T. Ushiyama, T. Chano, K. Inoue [et al.] //

Annals of the rheumatic diseases. – 2003. – Vol. 62. – № 2. – P. 108-112.  
<https://dx.doi.org/10.1136/ard.62.2.108>.

298. Van bezooijen, R.L. Interleukin-17: A new bone acting cytokine in vitro / R.L. Van bezooijen, H.C. Farih-Sips, S.E. Papapoulos [et al.] // Journal of bone and mineral research. – 1999. – Vol. 14. – № 9. – P. 1513-21.  
<https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.9.1513>.

299. van den Berg, W.B. Il-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis / W. B. van den Berg, P. Miossec. // Nature reviews. Rheumatology. - 2009. – Vol. 5. – № 10. – P. 549-553. <https://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.179>.

300. van Der Heijde, D. Reading radiographs in chronological order, in pairs or as single films has important implications for the discriminative power of rheumatoid arthritis clinical trials / D. Van Der Heijde, A. Boonen, M. Boers // Rheumatology (Oxford). – 1999. – Vol. 38. – № 12. – P. 1213-1220.  
<https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.12.1213>.

301. van Holten, J. Treatment with recombinant interferon-beta reduces inflammation and slows cartilage destruction in the collagen-induced arthritis model of rheumatoid arthritis / J. van Holten, K. Reedquist, P. Sattonet-Roche [et al.] // Arthritis research & therapy. – 2004. – Vol. 6. – № 3. - R239-49.  
<https://dx.doi.org/10.1186/ar1165>.

302. van Oss, S.J. Changes in the serum alpha glycoprotein distribution in trauma patients / S. J. van Oss, P.M. Bronson, J.R. Border // The journal of trauma. – 1975. – Vol. 15. – № 5. – P. 451-5. <https://dx.doi.org/10.1097/00005373-197505000-00013>.

303. van Staa, T.P. Epidemiology of fractures in England and Wales / T.P. van Staa, E.M. Dennison, H.G.M. Leufkens [et al.] // Bone. – 2001. – Vol. 29. – № 6. – P. 517-522. [https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00614-7](https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00614-7).

304. Veale, D. J. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting / D. J. Veale, U. Fearon // Best practice & research. Clinical rheumatology. – 2006. – Vol. 20. – № 5. – P. 941-947.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2006.05.004>.

305. Vermeire, K. Accelerated collagen-induced arthritis in IFN-gamma receptor-deficient mice / K. Vermeire, H. Heremans, M. Vandeputte [et al.] // *Journal of immunology*. – 1997. – Vol. 158. – № 11. – P. 5507-13.
306. Visser, M. Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam / M. Visser, D.J. Deeg, P. Lips // *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – № 12. – P. 5766-5772. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030604>.
307. Wahle, M. Immunopathogenesis of rheumatic diseases in the context of neuroendocrine interactions / M. Wahle, A. Krause, M. Pierer [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2002. – Vol. 966. – P. 355-64. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04235.x>.
308. Waldenburger, J.-M. Rheumatoid Arthritis - epidemiology, pathology and pathogenesis / J.-M. Waldenburger, G.S. Firestein // *Primer on Rheumatic Diseases* / Eds J.H. Klippel [et al]. – 13<sup>th</sup> edition – Atlanta: Springer, 2007. – P. 114-141.
309. Walker, J. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis and management / J. Walker // *Nursing standard*. – 2008. – Vol. 22. – № 17. – P. 48-56. <https://dx.doi.org/10.7748/ns2008.01.22.17.48.c6308>.
310. Wang, H. Anti-inflammatory role of Fetuin-A in Injury and Infection / H. Wang, A. E. Sama // *Current Molecular Medicine*. – 2012. – Vol. 12. – № 5. – P. 625-633. <https://dx.doi.org/10.2174/156652412800620039>.
311. Wang, H. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice / H. Wang, O. Bloom, M. Zhang [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 285. – № 5425. – P. 248-251. <https://dx.doi.org/10.1126/science.285.5425.248>.
312. Wang, H. Fetuin opsonizes macrophage-deactivating cations / H. Wang, K.J. Tracey // *Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Immune Response in the Critically Ill* / Eds J.C. Marshall, J. Cohen. – New York: Springer Verlag Press, 1999. – P. 155-63.
313. Wang, H. Peripheral administration of fetuin-A attenuates early cerebral ischemic injury in rats / H. Wang, W. Li, S. Zhu [et al.] // *Journal of cerebral blood*

flow and metabolism. – 2010. – Vol. 20. – № 3. – P. 493-504.  
<https://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2009.247>.

314. Wang, H. Role of fetuin-A in injury and infection / H. Wang, W. Li, S. Zhu [et al.] // Acute phase proteins: regulation and functions of acute phase proteins / Ed F. Veas. – London: Intech Open Access Publisher, 2011. – P. 329-344.  
<https://dx.doi.org/10.5772/756>.

315. Watts, N.B. AACE Osteoporosis Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis / N.B. Watts, J.P. Bilezikian, P.M. Camacho [et al.] // Endocrine practice. – 2010. – Vol. 16. – Suppl. 3. – P. 1-37.  
<https://dx.doi.org/10.4158/ep.16.s3.1>.

316. Wei, S. Il-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis / S. Wei, H. Kitaura, P. Zhou [et al.] // The journal of clinical investigation. – 2005. – Vol. 115. – № 2. – P. 282-90. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI23394>.

317. Wei, S. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via inhibition of NF-kappa B and mitogen-activated protein kinase signaling / S. Wei, M.W. Wang, S.L. Teitelbaum [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2002. – Vol. 277. – № 8. – P. 6622-30. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M104957200>.

318. Weinstein, R.S. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids / R.S. Weinstein, R.L. Jilka, A.F. Parfitt [et al.] // The journal of clinical investigation. – 1998. – Vol. 102. – № 2. – P. 274-282. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI2799>.

319. Weyand, C. M. Pathogenesis of rheumatoid arthritis / C. Weyand, J. J. Goronzy // Medical Clinics of North America. – 1997. – Vol. 81. – № 1. – P. 29-55. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70504-6](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70504-6).

320. Woltje, M. CCAAT enhancer binding protein beta and hepatocyte nuclear factor 3beta are necessary and sufficient to mediate dexamethasone-induced up-regulation of alpha2HS-glycoprotein/fetuin-A gene expression / M. Woltje, B. Tschoke, V. von Bulow [et al.] // Journal of molecular endocrinology. – 2006. – Vol. 36. – № 2. – P. 261-77. <https://dx.doi.org/10.1677/jme.1.02001>.

321. Wordsworth, P. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis / P. Wordsworth, K.D. Pile, J.D. Buckely [et al.] // *American journal of human genetics*. – 1992. – Vol. 51. – № 3. – P. 585-91.

322. Wu, H.J. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells / H.J. Wu, I.I. Ivanov, J. Darce [et al.] // *Immunity*. – 2010. – Vol. 32. – № 6. – P. 815-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.06.001>.

323. Xavier, R.J. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease / R.J. Xavier, D.K. Podolsky // *Nature*. – 2007. – Vol. 448. – № 7152. – P. 427-34. <https://dx.doi.org/10.1038/nature06005>.

324. Xu, D. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells / D. Xu, H. R. Jiang, P. Kewin [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – Vol. 105. – № 31. – P. 10913-18. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0801898105>.

325. Yamada, A. Interleukin-4 inhibition of osteoclast differentiation is stronger than that of interleukin-13 and they are equivalent for induction of osteoprotegerin production from osteoblasts / A. Yamada, M. Takami, T. Kawawa [et al.] // *Immunology*. – 2007. – Vol. 120. – № 4. – P. 573-9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02538.x>.

326. Yamada, N. Interleukin-18 and interleukin-12 synergistically inhibit osteoclastic bone-resorbing activity / N. Yamada, S. Niwa, T. Tsujimura [et al.] // *Bone*. – 2002. – Vol. 30. – № 6. – P. 901-8. [https://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282-\(02\)00722-6](https://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282-(02)00722-6).

327. Yamamura, M. Interferon-gamma-inducing activity of interleukin-18 in the joint with rheumatoid arthritis / M. Yamamura, M. Kawashima, M. Taniai [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2001. – Vol. 44. – № 2. – P. 275-85. [https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200102\)44:2<275::AID-ANR44>3.0.CO;2-B](https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200102)44:2<275::AID-ANR44>3.0.CO;2-B).

328. Yamanishi, Y. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium / Y. Yamanishi, D. L. Boyle, S. Rosengren [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2002. – Vol. 99. – № 15. – P. 10025-30. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.152333199>.

329. Yang, H. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1 / H. Yang, M. Ochani, J. Li [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2004. – Vol. 101. – № 1. – P. 296-301. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.2434651100>.

330. Yang, S.J. Serum selenoprotein P levels in patients with type 2 diabetes and prediabetes: implications for insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis / S.J. Yang, S.Y. Hwang, H.Y. Choi [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2011. – Vol. 96. – № 8. – P. E1325-9. <https://dx.dor.org/10.1210/jc.2011-0620>.

331. Yoo, H.J. Hepatokines as a link between obesity and cardiovascular diseases / H.J. Yoo, K.M. Choi // Diabetes & metabolism journal – 2015. – Vol. 39. – № 1. – P. 10-15. <https://dx.doi.org/10.4093/dmj.2015.39.1.10>.

332. Yoshioka, Y. The complete amino acid sequence of the A-chain of human plasma alpha 2HS-glycoprotein / Y. Yoshioka, F. Gejyo, T. Marti [et al.] // The journal of biological chemistry. – 1986. – Vol. 261. – № 4. – P. 1665-76.

333. Yu, M. HMGB1 signals through toll-like receptor (TLR) 4 and TLR2 / M. Yu, H. Wang, A. Ding [et al.] // Shock. – 2006. – Vol. 26. – № 2. – P. 174-179. <https://dx.doi.org/10.1097/01.shk.0000225404.51320.82>.

334. Zanin-Zhorov, A. Protein kinase C-theta mediates negative feedback on regulatory T cell function / A. Zanin-Zhorov, Y. Ding, S. Kumari [et al.] // Science. – 2010. – Vol. 328. – № 5976. – P. 372-6. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1186068>.

335. Zhang, M. Spermine inhibits proinflammatory cytokine synthesis in human mononuclear cells: a counterregulatory mechanism that restrains the immune response / M. Zhang, T. Caragine, H. Wang [et al.] // The journal of experimental medicine. – 1997. – Vol. 185. – № 10. – P. 1759-1768. <https://dx.doi.org/10.1084/jem.185.10.1759>.

336. Zhang, M. Regulation of macrophage activation and inflammation by spermine: A new chapter in an old story / M. Zhang, H. Wang, K.J. Tracey [et al.] // Critical care medicine. – 2000. – Vol. 28. – № 4. – P. 60-66. <https://dx.doi.org/10.1097/00003246-200004001-00007>.

337. Zheng, H. RANKL stimulates inducible nitric-oxide synthase expression and nitric oxide production in developing osteoclasts. An autocrine negative feedback mechanism triggered by RANKL-induced interferon-beta via NF-kappaB that restrains osteoclastogenesis and bone resorption / H. Zheng, X. Yu, P. Collin-Osdoby [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2006. – Vol. 281. – № 23. – P. 15809-20. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M513225200>.
338. Zhu, S. Spermine protects mice against lethal sepsis partly by attenuating surrogate inflammatory markers / S. Zhu, M. Ashok, J. Li [et al.] // Molecular medicine. – 2009. – Vol. 15. – № 7-8. – P. 275-282. <https://dx.doi.org/10.2119/molmed.2009.00062>.
339. Zupan, J. Osteoimmunology and pro-inflammatory cytokines / J. Zupan, M. Jeras, J. Marc // Biochemia medica. – 2013. – Vol. 23. – № 1. – P. 43-63. <https://dx.doi.org/10.11613/BM.2013.007>.
340. Zvaifler, N.J. Pannocytes: distinctive cells found in rheumatoid arthritis articular cartilage erosions / N.J. Zvaifler, V. Tsai, S. Alsalameh [et al.] // The American journal of pathology. – 1997. – Vol. 150. – № 3. – P. 1125-1138.