

МОЖНО ЛИ РАССМАТРИВАТЬ ФЕТУИН-А В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ЗАДЕРЖКИ КОГНИТИВНОГО РАЗВИТИЯ?

© 2022 N. Kurt^{1*}, F.B. Ozgeris², I. Ucuz³, Z. Bayraktutan⁴, K.K. Yilmaz⁵,
E.Y. Demirdogen⁶, A. Cayir⁷

¹ Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yildirim University, Erzincan, Turkey; e-mail: nezahat.kurt@erzincan.edu.tr

² Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ataturk University, Erzurum, Turkey; e-mail: betul.ozgeris@atauni.edu.tr

³ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Inonu University, Faculty of Medicine, Malatya, Turkey; e-mail: ilknur.ucuz@inonu.edu.tr

⁴ Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey; e-mail: zafer.bayraktutan@atauni.edu.tr

⁵ Specialist of Child and Adolescent Psychiatry, Independent Researcher, Istanbul, Turkey; e-mail: kubrakocak82@hotmail.com

⁶ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ataturk University, Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey; e-mail: esen.yildirim@atauni.edu.tr

⁷ Department of Pediatric Endocrinology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey; e-mail: dratillacayir@gmail.com

Поступила в редакцию 01.03.2022

После доработки 09.05.2022

Принята к публикации 26.05.2022

Раннее выявление задержки психического развития (ЗПР) и расстройств аутистического спектра (РАС) является сложной задачей, несмотря на многочисленные научные исследования и разработку различных терапевтических стратегий. Отсутствие биомаркеров аутизма является лимитирующим фактором для проведения ранней диагностики, которая могла бы обеспечить наилучший прогноз, благодаря началу лечения на ранних стадиях. Поскольку при внутриутробном развитии концентрация фетуина-А в сыворотке крови повышается, было высказано предположение, что он может играть роль в развитии мозга. В настоящей работе мы попытались определить возможность использования фетуина-А, мультифункционального гликопротеина, в качестве биомаркера для диагностики РАС и задержки развития. В настоящем исследовании принимали участие 55 детей с задержкой психического развития и 40 здоровых детей. Участники исследования были обследованы психиатрами, а также проходили ряд тестов по определению уровня развития. Дети с задержкой когнитивного развития были классифицированы по двум категориям. Из 55 детей у 54,5% наблюдалась ЗПР, в то время как у 45,5% детей было диагностировано РАС. Уровни сывороточного фетуина-А определяли на спектрофотометре с использованием специфического набора для проведения иммуноферментного анализа количества белка (ELISA). Было показано, что уровень сывороточного фетуина-А у детей из тестируемой группы существенно ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). С использованием ROC-анализа пороговый уровень концентрации фетуина-А в сыворотке крови при ЗПР и РАС был определен равным 518 г/л (чувствительность – 84,6%, специфичность – 91,4%, AUC: 0,95, $p < 0,001$). Полученные данные позволяют предположить, что уровень сывороточного фетуина-А может быть использован для диагностики расстройств аутистического спектра и задержки психического развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фетуин-А, расстройство аутистического спектра, задержка психического развития, биомаркер, нарушение развития нервной системы.

DOI: 10.31857/S0320972522070053, EDN: AVRCPX

ВВЕДЕНИЕ

Неадекватное развитие когнитивных способностей принято описывать как задержку психического развития (ЗПР), при которой

общие психические функции развиты значительно ниже среднего, а также снижена приспособляемость к окружающей среде в ходе когнитивного развития [1]. Интеллектуальная недостаточность вызывается целым рядом

Принятые сокращения: ЗПР – задержка психического развития; РАС – расстройство аутистического спектра.

* Адресат для корреспонденции.

причин, включая внутриутробные травмы, инфекции, генетические нарушения, проблемы обмена веществ и воздействие токсинов окружающей среды. Однако в большинстве случаев определить точную причину ее возникновения не оказывается возможным [2].

Расстройство аутистического спектра (РАС) – это неврологическое расстройство, характеризующееся низкой коммуникативной способностью, языковыми и речевыми трудностями, ограниченностью интересов и повторяющимися паттернами поведения [3]. Согласно последним исследованиям, распространенность этого расстройства постоянно растет. По современным данным, расстройство аутистического спектра наблюдается у 0,1%–1% населения [4]. Несмотря на значительное число проведенных исследований, направленных на выявление этиологии этого расстройства, причина его возникновения не была выяснена [5]. Ранняя диагностика аутизма остается сложной задачей, несмотря на предпринятые многочисленные научные и клинические усилия. Существенным ограничением является отсутствие биомаркера для выявления РАС, способным обеспечить раннее выявление заболевания и начало терапевтических мероприятий для достижения наилучшего прогноза.

Фетуин-А представляет собой мультифункциональный белок, регулирующий уровень внеклеточного кальция. Он является естественным участником различных нормальных и патологических процессов, протекающих, в том числе, с участием гормона роста (GH, growth hormone) и фактора роста нервов (NGF, nerve growth factor) [6]. Согласно когортным исследованиям, уровень фетуина-А постепенно снижается в процессе внутриутробного развития, достигая уровня взрослого человека примерно к 37-й неделе беременности. Высокие концентрации сывороточного фетуина-А на протяжении внутриутробного развития позволили предположить, что данный белок может играть роль в развитии мозга [7]. Кроме того, в ряде работ фетуин-А в больших количествах был обнаружен в спинномозговой жидкости и в отдельных участках мозга [8]. В другой работе было показано, что фетуин-А обладает нейротрофическими свойствами [9]. Он также является негативным реактантом острой фазы воспаления, и провоспалительные цитокины ингибируют синтез фетуина-А [10].

Недавно в нескольких работах было показано, что у больных с РАС повышены уровни ряда цитокинов [11, 12]. При этом выше мы отметили, что провоспалительные цитокины ингибируют синтез фетуина-А. В свете этих данных мы

предположили, что повышенные уровни цитокинов у больных с РАС могут иметь отношение к уровню фетуина-А. В настоящей работе была предпринята попытка определить сывороточные уровни фетуина-А, который может играть роль как в биосинтезе цитокинов, так и в развитии мозга, у детей с расстройством аутистического спектра и задержкой когнитивного развития, а также изучить возможность использования значений уровня этого белка для облегчения диагностики указанных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования был одобрен Этическим комитетом клинических исследований медицинского факультета Университета имени Ататюрка (B.30.2.ATA0.01.00/28), информированное согласие получено от всех участников исследования.

В исследуемую группу вошли 55 детей (PG, patient group) в возрасте от 2 до 5 лет с жалобами на задержку психического развития, проходящих лечение в Психиатрической клинике для детей и подростков медицинского факультета Университета имени Ататюрка, и 40 детей без каких-либо проблем со здоровьем в качестве контрольной группы (CG, control group), которые по возрасту и полу соответствовали группе пациентов.

Все пациенты, чьи представители дали согласие на участие в данном исследовании, были обследованы детскими и подростковыми психиатрами согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств 5-го издания (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). В случае клинических кейсов оценка проводилась с использованием Денверского скринингового теста (Denver II, Denver Developmental Screening Test II) и скрининговых тестов развития (Анкара) (ADSI, Ankara Developmental Screening Inventory). Кроме того, родственники детей попросили заполнить анкету для анализа поведения при аутизме (ABC, autism behavior checklist), а также оценить поведение по специальной шкале для детей в возрасте от 1,5 до 5 лет (CBCL 1.5-5, Child Behavior Checklist). В результате проведения этих оценок были сформированы две основные диагностические группы: дети с задержкой психического развития (группа ЗПР) и дети, у которых одновременно наблюдается задержка психического развития и расстройство аутистического спектра (группа ЗПР + РАС). Дети с известными хроническими заболеваниями или нуждающиеся в постоянном приеме лекарств были исключены из контрольной группы.

Биохимический анализ. Образцы крови от всех участников исследования были помещены в пробирки для получения сыворотки, которые подвергались центрифугированию при 1000 g в течение 15 мин. Все образцы сыворотки крови хранили при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до их использования в проведении анализа. Концентрацию фетуина-А в образцах сыворотки крови определяли с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) и специфического набора для определения этого белка (Fetuin-A ELISA kit; Ref No. DK0128, «DiaMetra», Италия). В день проведения исследования образцы сыворотки крови и реактивы для иммуноферментного анализа выдерживали при комнатной температуре в течение примерно 2 ч. Для анализа использовали 100 мкл образца сыворотки крови. Исследование проводили в соответствии с инструкцией производителя. Определение содержания фетуина-А проводили с помощью спектрофотометра, снабженного микропланшетным ридером (XS Powerwave, «BioTek», США). Концентрацию фетуина-А в образцах сыворотки крови выражали в мкг/л.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS, v.20.0, для Windows («IBM Inc.», США). Для определения нормального распределения переменные величины анализировали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Полученные результаты представляли в виде среднего значения \pm стандартного отклонения (Mean \pm SD) или медианы, минимального и максимального значения (Med, Min-Max). Различия в параметрических и непараметрических данных между группами рассчитывали с использованием критерия Стьюдента и *U*-теста Манна–Уитни соответственно. Корреляцию определяли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Для оценки отношения шансов (OR, Odds Ratio) использовали метод логистической регрессии. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic)

применялся для определения возможности использования непрерывной переменной величины в диагностике, а также для определения порогового значения, положительной прогностической ценности (PPV, Positive Predictive Value), отрицательной прогностической ценности (NPV) и площади под кривой (AUC, Area Under the Curve). Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 представлены демографические данные всех участников исследования. Не было выявлено статистически значимых различий в средних значениях возраста и индекса массы тела (BMI, body mass index) между группой пациентов и контрольной группой детей ($p = 0,893$ и $p = 0,359$ соответственно). У 54,5% ($n = 30$) из 55 пациентов наблюдалась только задержка психического развития, в то время как у 45,5% ($n = 25$) – как задержка психического развития, так и расстройство аутистического спектра. Результаты оценки пациентов по подгруппам представлены в табл. 2.

Концентрация фетуина-А в сыворотке крови составила $435,5 \pm 90,1$ мкг/л в группе пациентов и $654,6 \pm 98,2$ мкг/л – в контрольной группе. Оказалось, что для группы пациентов характерно существенное снижение уровня фетуина-А ($p < 0,001$). Результаты сравнения двух групп показаны на рис. 1.

Как в контрольной группе, так и в группе пациентов не было выявлено статистически достоверных различий по уровню фетуина-А в подгруппах мужского и женского пола ($p > 0,05$) (табл. 3).

Не было обнаружено статистически достоверных различий сывороточных уровней фетуина-А между подгруппами пациентов – ЗПР и ЗПР + РАС ($426,9 \pm 90,8$ и $449,4 \pm 74,8$ г/л соответственно, $p = 0,382$) (рис. 2).

Таблица 1. Демографические характеристики группы пациентов и контрольной группы

| Показатели | Группа пациентов ($n = 55$) | | | Контрольная группа ($n = 40$) |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|
| | Группа с ЗПР ($n = 30$) | Группа с ЗПР + РАС ($n = 25$) | Общие | |
| Возраст (лет) | $3,7 \pm 0,9$ | $3,3 \pm 0,9$ | $3,5 \pm 0,9$ | $3,8 \pm 1,0$ |
| Пол (женский/мужской) | 17/18 | 6/19 | 20/35 | 20/24 |
| BMI | $16,9 \pm 1,18$ | $17,3 \pm 1,13$ | $17,11 \pm 1,17$ | $17,3 \pm 1,07$ |

Примечание. ЗПР – задержка психического развития; РАС – расстройство аутистического спектра; BMI – индекс массы тела.

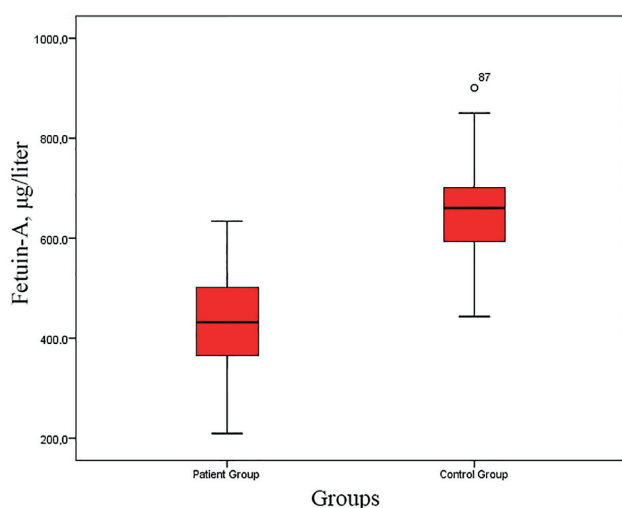
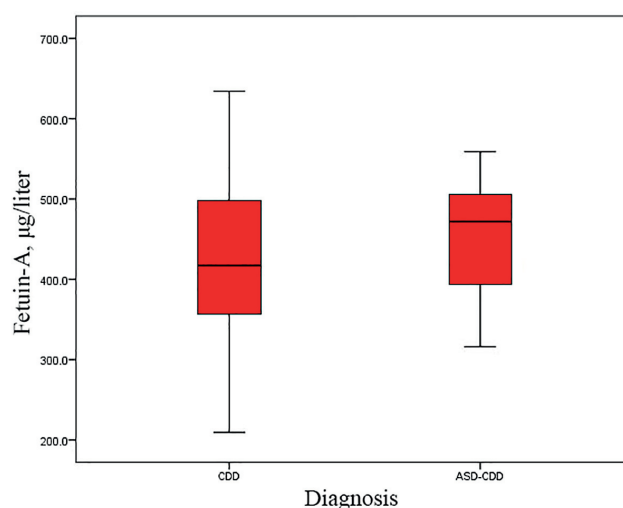
Таблица 2. Оценки групп пациентов по результатам тестов

| Показатели | Группа с ЗПР ($n = 30$) | Группа с ЗПР + РАС ($n = 25$) | Всего ($n = 55$) |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Балл по Денверской шкале | $76,8 \pm 16,0$ | $75,0 \pm 16,9$ | $75,9 \pm 15,7$ |
| Балл по шкале ADOS | $79,9 \pm 14,7$ | $77,1 \pm 16,4$ | $79,1 \pm 15,3$ |
| Балл по шкале CBCL | $61,4 \pm 35,3$ | $54,5 \pm 34,1$ | $58,8 \pm 34,7$ |
| Балл по шкале ABC | $46,7 \pm 30,3$ | $53,9 \pm 30,3$ | $49,5 \pm 30,2$ |

Примечание. ЗПР – задержка психического развития; РАС – расстройство аутистического спектра; ADOS – скрининговый тест развития (Анкара); ABC – анализ поведения при аутизме; CBCL – шкала оценки поведения детей в возрасте от 1,5 до 5 лет.

Таблица 3. Уровень фетуина-А в сыворотке участников исследования мужского и женского пола в группе пациентов и в контрольной группе

| Показатели | Группа пациентов ($n = 55$) | | p -value | Контрольная группа ($n = 40$) | | p -value |
|------------------|-------------------------------|------------------|------------|---------------------------------|------------------|------------|
| | мужской | женский | | мужской | женский | |
| Фетуин-А (мкг/л) | $439,9 \pm 90,2$ | $427,1 \pm 91,7$ | 0,630 | $630,5 \pm 93,5$ | $686,6 \pm 98,2$ | 0,099 |

**Рис. 1.** Диаграмма уровней фетуина-А в сыворотке крови в группе пациентов и в контрольной группе ($p < 0,001$). Отдельно отмечено значение для пациента с идентификатором «87» (выброс)**Рис. 2.** Диаграмма уровней фетуина-А в сыворотке крови пациентов подгрупп ЗПР и ЗПР + РАС ($p > 0,05$)

Оценку возможности использования значения уровня фетуина-А в качестве биомаркера ЗПР и РАС проводили с использованием ROC-анализа. Для уровней фетуина-А были показаны значимые AUC и p -value, таким образом, они могут быть использованы для оценки различий между пациентами и здоровыми волонтерами. Пороговое значение уровня фетуина-А было определено как 518 мкг/л, и значения положительной и отрицательной прогностической ценности (PPV и NPV) были рассчитаны с использованием этого показателя. Результаты ROC-анализа представлены в табл. 4 и на рис. 3.

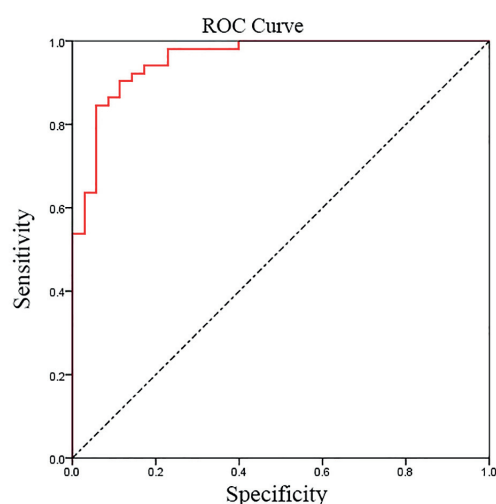
**Рис. 3.** ROC-кривая для уровней фетуина-А

Таблица 4. Результаты ROC-анализа сывороточного фетуина-А

| | AUC (CI%) | <i>p</i> -value | Чувствительность, % | Специфичность, % | PPV (CI%) | NPV (CI%) |
|----------|----------------------|-----------------|---------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| Фетуин-А | 0,957 (91,7–99,6) | 0,000 | 84,6 | 91,4 | 90,4 (80,4–95,5) | 81,4 (69,5–89,5) |

Примечание. AUC – площадь под кривой; PPV – положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность; CI – доверительный интервал.

Таблица 5. Корреляция значений уровня фетуина-А и различных шкал оценки когнитивных функций (нарушений)

| | | Денвер | ADSI | CBCL | ABC |
|----------|-----------------|--------|-------|-------|-------|
| Фетуин-А | <i>r</i> -value | –0,065 | 0,006 | 0,043 | 0,092 |
| | <i>p</i> -value | 0,641 | 0,966 | 0,759 | 0,508 |

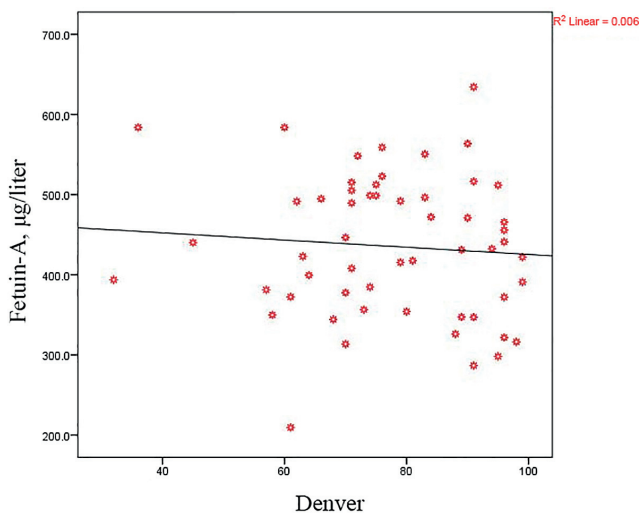


Рис. 4. Точечная диаграмма уровней фетуина-А и значений по Денверской шкале

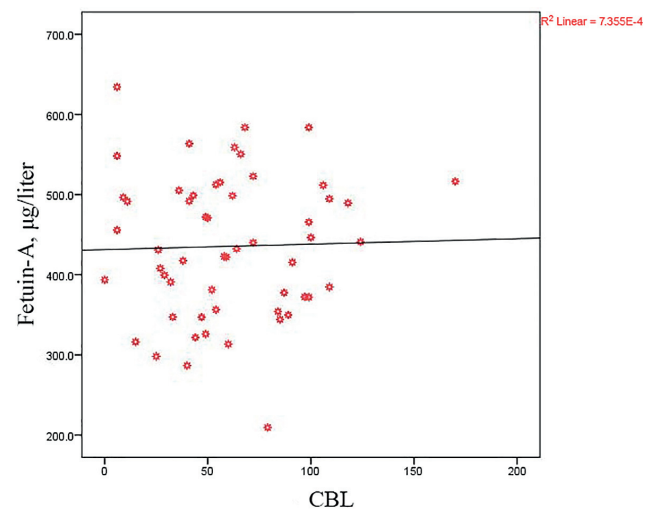


Рис. 5. Точечная диаграмма уровней фетуина-А и значений по шкале CBCL

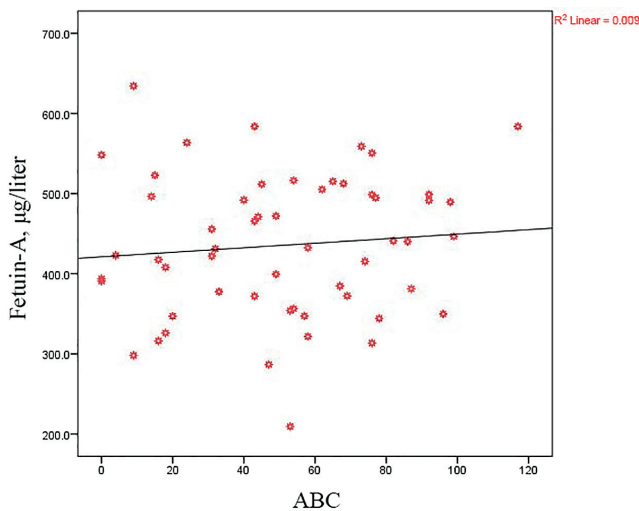


Рис. 6. Точечная диаграмма уровней фетуина-А и значений по шкале ABC

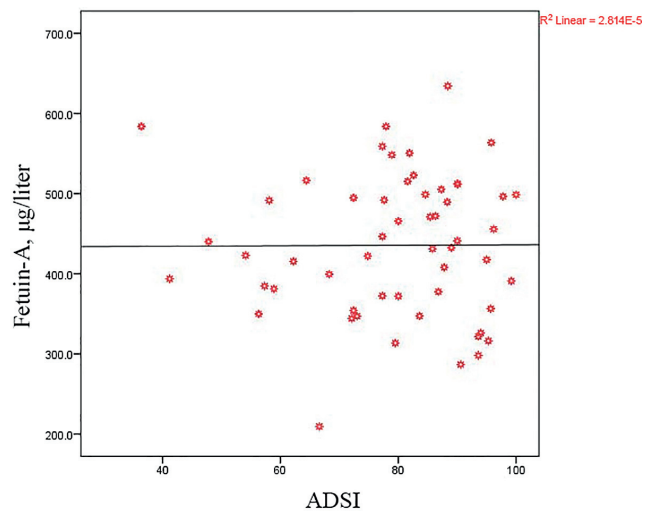


Рис. 7. Точечная диаграмма уровней фетуина-А и значений по шкале ADSI

Вероятность задержки психического развития оценивали как отношение шансов (OR – odds ratio), равное 2,6 [CI: 2,47–6,11], основываясь на высоком значении концентрации фетуина-А (> 518 мкг/л). Было показано, что дети с низким уровнем фетуина-А относительно детей из контрольной группы в 2,6 раза более вероятно подвержены задержке психического развития, чем дети с высоким уровнем фетуина-А.

Анализ соответствия между уровнем фетуина-А и оценками по Денверской шкале, CBL, ABC и ADOS не выявил наличие корреляции. В табл. 5 показаны результаты оценки корреляции, и на рис. 4–7 представлены графики корреляции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это первое, насколько нам известно, исследование по оценке сывороточного уровня фетуина-А, играющего роль в развитии мозга, у детей с задержкой психического развития и расстройством аутистического спектра. Впервые предпринята попытка оценить потенциал использования уровня фетуина-А в качестве биомаркера этих состояний. Согласно полученным нами результатам, уровень фетуина-А был значительно снижен у детей с задержкой психического развития и аутистическими расстройствами по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы. При проведении оценки возможности использования этих различий в качестве биомаркера задержки психического развития с помощью ROC-анализа было показано значимое значение AUC. Таким образом, мы показали, что низкие сывороточные уровни фетуина-А обладают высоким положительным прогностическим значением в предсказании задержки психического развития и аутистических расстройств.

Недавно были проведены исследования влияния фетуина-А на когнитивные функции, в частности, при нейродегенеративных процессах. Согласно исследованиям «The Healthy ABC» и «Rancho Bernardo», уровень фетуина-А у пожилых людей с возрастом понижается [13, 14]. В своей работе Laughlin et al. [15] показали, что уровень фетуина-А является маркером снижения когнитивных функций. В этой работе с участием 1382 гериатрических больных было продемонстрировано, что люди с более высоким уровнем фетуина-А лучше проходят тестирование на внимательность, речь, память, способность

считать, ориентироваться в пространстве. В той же работе при когортном 4-летнем исследовании 855 людей было обнаружено, что высокие уровни фетуина-А были связаны со снижением вероятности утраты когнитивных способностей.

В другой работе, посвященной изучению связи между нарушением когнитивных функций и фетуином-А, было показано, что уровни этого белка в плазме крови больных с легким течением болезни Альцгеймера значительно ниже, чем в контрольной группе. У пациентов с болезнью Альцгеймера легкой или средней тяжести снижение концентрации фетуина-А в плазме крови прямо связано со степенью нарушения когнитивных функций [16]. Сниженная концентрация фетуина-А в спинномозговой жидкости и плазме у пациентов с болезнью Альцгеймера указывает на то, что уровень фетуина-А может быть биомаркером для ранней диагностики заболевания [17, 18]. В генетическом исследовании семи родственных больных с синдромом алопеции и умственной отсталости (APMR – alopecia-mental retardation syndrome), редкого аутосомно-рецессивного нейродермального заболевания, была выявлена мутация в гене фетуина-А (*AHSG*) [19]. В отличие от растущего числа публикаций по нейродегенеративным заболеваниям, имеется лишь несколько исследований, касающихся нарушения развития нервной системы, влияющих на когнитивные процессы. В настоящем исследовании было показано, что у детей с задержкой психического развития и аутистическими расстройствами понижена концентрация фетуина-А. Эти заболевания, вызванные нарушением развития нервной системы, связаны с аномалиями развития мозга на ранних стадиях жизни. ROC-анализ, проведенный для оценки различий уровня фетуина-А между детьми с задержкой развития и здоровыми детьми, показал высокие значения чувствительности и специфичности. Тем не менее не было выявлено какой-либо ассоциации между уровнем фетуина-А и значением по шкале оценки когнитивного развития. Это противоречит результатам предыдущего исследования, согласно которым падение уровня фетуина-А коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений. С другой стороны, тот факт, что не было выявлено какой-либо разницы между сывороточными уровнями фетуина-А у больных из подгрупп с ЗПР и ЗПР + РАС, может свидетельствовать в пользу выдвинутого ранее предположения, что уровень фетуина-А скорее оказывает влияние на когнитивные

функции, а не является ассоциированным с каким-либо конкретным заболеванием.

Другой функцией фетуина-А является его участие в воспалительных процессах. Фетуин-А подавляет воспалительные процессы путем ингибирования образования цитокинов макрофагами в присутствии спермина [20]. Низкие уровни фетуина-А также ассоциированы с повышением провоспалительных цитокинов [21, 22]. При этом повышенные уровни TNF и IL-6 вызывают подавление экспрессии фетуина-А. Было обнаружено, что у детей с РАС наблюдаются отклонения значений провоспалительных и иммуновоспалительных факторов. Хотя точный патофизиологический механизм, лежащий в основе возникновения РАС, до сих пор не определен, в ряде работ было высказано предположение, что развитие этого состояния может быть связано с отклонениями уровней воспалительных факторов. Sasayama et al. [12] продемонстрировали наличие отрицательной связи между уровнями IFN и IL-6 и когнитивным развитием детей из группы с РАС, в то время как Ghaffari et al. [23] показали, что уровни TNF гораздо выше у детей с РАС в сравнении с контрольной группой здоровых детей. В предыдущей работе нами было показано, что у больных с задержкой психического развития наблюдаются пониженные уровни програнулина, аутокринного фактора роста и провоспалительного фактора [24]. Согласно исследованиям цитокинов у больных с задержкой психического развития, повышение уровня цитокинов во время вынашивания плода происходит в основном из-за воспалительных процессов и приводит к возникновению предрасположенности к интеллектуальной недостаточности в более позднем возрасте [25, 26]. По нашим сведениям, единственная работа по изучению уровней фетуина-А у детей с РАС была выполнена Al-Ayadhi et al. [27]. Они обследовали 46 пациентов с РАС и 44 здоровых человека, выявив значительное снижение уровня фетуина-А в группе РАС, независимо от тяжести проявлений аутизма. Однако ROC-анализ для определения значимости этих различий они не проводили. Они также пришли к заключению об отсутствии корреляции между уровнем фетуина-А и значениями согласно различным методикам оценки поведения и когнитивного развития [27]. Выявленные в нашей работе низкие концентрации фетуина-А у детей с ЗПР и РАС согласуются с предыдущими исследова-

ниями. В нашей работе также не было выявлено корреляции между значениями по шкале когнитивного развития и уровнем фетуина-А.

Несмотря на то что в нашей работе были получены важные результаты, их значимость ограничена небольшим размером выборки. Для проверки эффективности биомаркеров необходимо провести исследования больших когортных групп пациентов, а также изучить экспрессию конкретного гена с использованием метода вестерн-блоттинга для оценки биосинтеза этого белка. Кроме того, нам не удалось провести оценку уровня фетуина-А у детей с РАС без задержки психического развития. Кроме того, на основании полученных нами результатов, не ясно, является ли высокий уровень цитокинов, о котором сообщалось в предыдущих исследованиях, причиной снижения уровня фетуина-А или следствием низкого уровня фетуина-А.

В заключение можно констатировать, что уровни фетуина-А были существенно понижены у детей с задержкой психического развития и аутистическими расстройствами в сравнении со здоровыми детьми из контрольной группы, и это различие имело сильную прогностическую ценность. Было выявлено, что низкий уровень фетуина-А ассоциирован с увеличением вероятности задержки когнитивного развития в 2,6 раза. На основании этих результатов мы предположили, что уровни фетуина-А могут быть использованы в качестве полезного индикатора в лабораторной оценке детей с ЗПР и РАС. Кроме того, вероятно, в новых работах было бы интересно исследовать эффект применения фетуина-А на развитие когнитивных функций.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем медицинским работникам, принимавшим участие в получении образцов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

Соблюдение этических норм. Все процедуры с участием людей выполнялись в соответствии с Институциональными этическими стандартами, а также стандартами Национального этического комитета и Хельсинкской декларацией 1964 г. и последующими ее дополнениями. Проведение работы было одобрено комитетом по этике клинических исследований университета имени Ататюрка (№ В.30.2.АТА0.01.00/28).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petersen, M. C., Kube, D. A., and Palmer, F. B. (1998) Classification of developmental delays, *Semin. Pediatr. Neurol.*, **5**, 2-14, doi: 10.1016/s1071-9091(98)80012-0.
- Flore, L. A., and Milunsky, J. M. (2012) Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability, *Semin. Pediatr. Neurol.*, **19**, 173-180.
- Szatmari, P. (1999) Heterogeneity and the genetics of autism, *J. Psychiatry Neurosci.*, **24**, 159-165.
- Fombonne, E. (1999) The epidemiology of autism: A review, *Psychol. Med.*, **29**, 769-786.
- Betancur, C. (2011) Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting, *Brain Res.*, **1380**, 42-77, doi: 10.1016/j.brainres.2010.11.078.
- Mori, K., Emoto, M., and Inaba, M. (2011) Fetuin-A: A multifunctional protein, *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, **5**, 124-146.
- Elsas, J., Sellhaus, B., Herrmann, M., Kinkeldey, A., Weis, J., et al. (2013) Fetuin-A in the developing brain, *Dev. Neurobiol.*, **73**, 354-369, doi: 10.1002/dneu.22064.
- Dziegielewska, K. M., Matthews, N., Saunders, N. R., and Wilkinson, G. (1993) A2Hs-Glycoprotein is expressed at high concentration in human fetal plasma and cerebrospinal fluid, *Fetal Diagn. Ther.*, **8**, 22-27, doi: 10.1159/000263743.
- Wang, H., Li, W., Zhu, S., Li, J., D'Amore, J., et al. (2010) Peripheral administration of fetuin-A attenuates early cerebral ischemic injury in rats, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **30**, 493-504.
- Daveau, M., Davrinche, C., Julien, N., Hiron, M., Arnaud, P., et al. (1988) The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines in hepatoma HepG2 cells, *FEBS Lett.*, **241**, 191-194, doi: 10.1016/0014-5793(88)81059-7.
- AL-Ayadhi, L. Y., and Mostafa, G. A. (2012) Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism, *J. Neuroinflamm.*, **9**, 1-6.
- Sasayama, D., Kurahashi, K., Oda, K., Yasaki, T., and Yamada, Y. (2017) Negative correlation between serum cytokine levels and cognitive abilities in children with autism spectrum disorder, *J. Intell.*, **6**, 2-8, doi: 10.3390/jintelligence5020019.
- Ix, J. H., Wassel, C. L., Kanaya, A. M., Vittinghoff, E., Johnson, K. C., et al. (2008) Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons, *J. Am. Med. Assoc.*, **300**, 182-188, doi: 10.1001/jama.300.2.182.
- Laughlin, G. A., Cummins, K. M., Wassel, C. L., Daniels, L. B., and Ix, J. H. (2012) The association of fetuin-A with cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults: The Rancho Bernardo study, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **59**, 1688-1696, doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.038.
- Laughlin, G. A., McEvoy, L. K., Barrett-Connor, E., Daniels, L. B., and Ix, J. H. (2014) Fetuin-A, a new vascular biomarker of cognitive decline in older adults, *Clin. Endocrinol.*, **81**, 134-140.
- Smith, E. R., Nilforooshan, R., Weaving, G., and Tabet, N. (2011) Plasma fetuin-A is associated with the severity of cognitive impairment in mild-to-moderate Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **24**, 327-333, doi: 10.3233/JAD-2011-101872.
- Kitamura, Y., Usami, R., Ichihara, S., Kida, H., Satoh, M., et al. (2017) Plasma protein profiling for potential biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease, *Neurol. Res.*, **39**, 231-238, doi: 10.1080/01616412.2017.1281195.
- Puchades, M., Hansson, S. F., Nilsson, C. L., Andreassen, N., Blennow, K., et al. (2003) Proteomic studies of potential cerebrospinal fluid protein markers for Alzheimer's disease, *Mol. Brain Res.*, **118**, 140-146, doi: 10.1016/j.molbrainres.2003.08.005.
- Sailani, M. R., Jahanbani, F., Nasiri, J., Behnam, M., Salehi, M., et al. (2017) Association of AHSG with alopecia and mental retardation (APMR) syndrome, *Hum. Genet.*, **136**, 287-296, doi: 10.1007/s00439-016-1756-5.
- Zhang, M., Caragine, T., Wang, H., Cohen, P. S., Botchkina, G., et al. (1997) Spermine inhibits proinflammatory cytokine synthesis in human mononuclear cells: A counterregulatory mechanism that restrains the immune response, *J. Exp. Med.*, **185**, 1759-1768, doi: 10.1084/jem.185.10.1759.
- Lebreton, J. P., Joisel, F., Raoult, J. P., Lannuzel, B., Rogez, J. P., et al. (1979) Serum concentration of human alpha2 HS glycoprotein during the inflammatory process. Evidence that alpha2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant, *J. Clin. Invest.*, **64**, 1118-1129, doi: 10.1172/JCI109551.
- Ombrellino, M., Wang, H., Yang, H., Zhang, M., Vishnubhakat, J., et al. (2001) Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan, *Shock*, **15**, 181-185, doi: 10.1097/00024382-200115030-00004.
- Ghaffari, M. A., Mousavinejad, E., Riahi, F., Mousavinejad, M., and Afsharmanesh, M. R. (2016) Increased serum levels of tumor necrosis factor-alpha, resistin, and visfatin in the children with autism spectrum disorders: A Case-Control Study, *Neurol. Res. Int.*, **2016**, 1-7, doi: 10.1155/2016/9060751.
- Özgeriş, F. B., Kurt, N., Ucuz, I. I., Yilmaz, K. K., Keleş, M. S., et al. (2022) Is serum progranulin level a biomarker in autism and cognitive development disorders? *Eur. J. Med.*, **54**, 48-48, doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.21292.
- Ratnayake, U., Quinn, T., Walker, D. W., and Dickinson, H. (2013) Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness, *Front. Neurosci.*, **7**, 1-9, doi: 10.3389/fnins.2013.00180.
- Varner, M. W., Marshall, N. E., Rouse, D. J., Jablonski, K. A., Leveno, K. J., et al. (2015) The association of cord serum cytokines with neurodevelopmental outcomes, *Am. J. Perinatol.*, **30**, 115-122, doi: 10.1055/s-0034-1376185.
- Al-Ayadhi, L. Y., Alghamdi, F. A., Altamimi, L. A., Alsughayer, L. Y., Alhowikan, A. M., et al. (2021) The possible link between fetuin-A protein and neuro-inflammation in children with autism spectrum disorder, *Pak. J. Med. Sci.*, **37**, 1166-1171, doi: 10.12669/pjms.37.4.4032.

COULD FETUIN-A BE A BIOMARKER FOR AUTISM SPECTRUM DISORDER AND COGNITIVE DEVELOPMENTAL DELAY?

N. Kurt^{1*}, F. B. Ozgeris², I. Ucuz³, Z. Bayraktutan⁴, K. K. Yilmaz⁵,
E. Y. Demirdogen⁶, and A. Cayir⁷

¹ Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Erzincan Binali Yildirim University, Erzincan, Turkey; e-mail: nezahat.kurt@erzincan.edu.tr

² Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ataturk University, Erzurum, Turkey; e-mail: betul.ozgeris@atauni.edu.tr

³ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Inonu University, Faculty of Medicine, Malatya, Turkey; e-mail: ilknur.ucuz@inonu.edu.tr

⁴ Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey; e-mail: zafer.bayraktutan@atauni.edu.tr

⁵ Specialist of Child and Adolescent Psychiatry, Independent Researcher, Istanbul, Turkey; e-mail: kubrakocak82@hotmail.com

⁶ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ataturk University, Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey; e-mail: esen.yildirim@atauniedu.tr

⁷ Department of Pediatric Endocrinology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey; e-mail: dratillacayir@gmail.com

Early detection of cognitive developmental delay (CDD) and autism spectrum disorder (ASD) is challenging, despite the numerous scientific studies conducted and different therapeutic strategies. Lack of a biomarker for autism is a limiting factor for early diagnosis, which could provide better outcome with early start of therapy. Because of the high serum fetuin-A concentration during intrauterine life, it has been suggested that fetuin-A may have a role in brain development. The current study sought to determine if fetuin-A, a multifunctional glycoprotein thought to have a role in brain development, may be used as a biomarker for the diagnosis of ASD and developmental delay. The study involved 55 children with cognitive developmental delays and 40 healthy children. Two categories of children with cognitive developmental delays were identified. The participants were subjected to a psychiatric assessment as well as developmental testing. Only 54.5% of the 55 individuals had CDD, whereas 45.5% had ASD. Using an ELISA kit, the levels of serum fetuin-A were determined spectrophotometrically. The serum fetuin-A levels in the patients from the test group were found to be significantly lower than in the healthy individuals ($p < 0.001$). The cutoff value for the serum fetuin-A levels for cognitive developmental delay and autism spectrum disorder was 518 $\mu\text{g/liter}$, according to the results of ROC analysis (84.6% sensitivity and 91.4% specificity, AUC: 0.95, $p < 0.001$). The findings suggest that the serum fetuin-A level may be used to diagnose autism spectrum disorder and cognitive developmental delays.

Keywords: fetuin-A, autistic spectrum disorder, cognitive developmental delay, biomarker, neurodevelopmental disorder