

ИММУНОЛОГИЯ

© АВДЕЕВА А.С., 2023

Авдеева А.С.

ИНТЕРФЕРОНОПАТИИ ТИПА I КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой, 115522, Москва, Россия

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) - это широкая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям. В последние годы в патогенезе ИВРЗ большое внимание уделяется так называемым «интерферопатиям», т.е. нарушениям регуляции продукции интерферонов (ИФН) I типа. ИФН представляют собой группу молекул, обладающих плейотропным действием на иммунную систему и осуществляющими связь между врожденными и адаптивными иммунными реакциями. Важная роль гиперпродукции ИФН типа I в патогенезе ИВРЗ подтверждается как на моделях ревматических заболеваний у лабораторных животных, так и у пациентов с наследственными моногенными заболеваниями со специфическим воспалительным фенотипом, которые в 2011 году было предложено объединить в группу врожденных интерферопатий I типа. Взаимосвязь гиперпродукции ИФН-типа I с развитием аутоиммунной патологии также подтверждается фактом развития симптомов аутоиммунного заболевания у пациентов, получающих терапию ИФН I типа по поводу вирусной инфекции или злокачественных новообразований. Повышенная экспрессия ИФН стимулированных генов была названа ИФН «автографом». Оценка нарушений в регуляции продукции ИФН I типа может позволить выделить клинические фенотипы заболеваний, характеризующиеся гиперпродукцией ИФН I типа, а также разработать персонализированные подходы к терапии. Следует отметить, что схожие нарушения наблюдаются при обширном круге ИВРЗ, что создает предпосылки для широкого использования препаратов, блокирующих эффекты ИФН I типа. Целью публикации является обобщение и анализ наиболее важных исследований, касающихся роли ИФН типа I в патогенезе ИВРЗ, а также обсуждение методов оценки ИФН «автографа».

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; системная красная волчанка, ревматоидный артрит, интерфероны типа I; интерфероновый «автограф»; предикторы эффективности терапии; обзор литературы.

Для цитирования: Авдеева А.С. Интерферопатии типа I как один из механизмов развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (9): 527-534
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-527-534>

Для корреспонденции: Авдеева Анастасия Сергеевна, д-р мед. наук, зав. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний; e-mail: 9056249400@mail.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

Поступила 29.05.2023

Принята к печати 20.06.2023

Опубликовано 08.09.2023

Avdeeva A.S.

TYPE I INTERFERONOPATHY AS ONE OF THE MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT SYSTEMIC AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES (REVIEW OF LITERATURE)

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) are a broad group of pathological conditions based on impaired immunological tolerance to one's own tissues leading to inflammation and irreversible organ damage. In recent years, much attention has been paid to the so-called "interferonopathies" in the pathogenesis of SARDs, i.e. dysregulation of the production of interferons (IFN) type I. Evaluation of these disorders can make it possible to identify the clinical phenotypes of diseases, as well as to predict the results of therapy. Similar disorders are observed in a wide range of pathological conditions, which creates the prerequisites for the widespread use of drugs that block the effects of type I IFN. The purpose of the publication is to summarize and analyze the most important studies on the role of type I IFN in the pathogenesis of SARDs.

Key words: systemic autoimmune rheumatic diseases; type I interferons; interferon "signature"; predictors of therapy efficacy; review.

For citation: Avdeeva A.S. Type I interferonopathy as one of the mechanisms of the development systemic autoimmune rheumatic diseases (review of literature). *Klinicheskaya. Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (9): 527-534 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-527-534>

For correspondence: Avdeeva Anastasia Sergeevna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases; e-mail: 9056249400@mail.ru

Information about author:

Avdeeva A.S., <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>.

Conflict of interests. The author declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. This study was carried out within the framework of the fundamental topic No. 1021051402790-6 "Study of immunopathology, diagnosis and therapy in the early stages of systemic rheumatic diseases."

Received 29.05.2023

Accepted 20.06.2023

Published 08.09.2023

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) - это широкая группа патологических состояний в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям [1]. В последнее время в патогенезе ИВРЗ большое внимание уделяется так называемым «интерферонопатиям», т.е. нарушениям регуляции продукции интерферонов (ИФН) I типа. Интерфероны представляют собой группу молекул, обладающих плейотропным действием на иммунную систему и осуществляющими связь между врожденными и адаптивными иммунными реакциями [2]. ИФН подразделяются на три семейства: ИФН I, II и III типа, отличающиеся по своим свойствам, структурным особенностям, а также клеткам, их продуцирующим [2]. ИФН I типа представляют самую многочисленную группу и включают ИФН α -, β -, ω -, ϵ -, κ -, наиболее изученными из которых являются ИФН- α и β . К ИФН II типа относят ИФН- γ , а к III типу – ИФН- $\lambda 1$ -, $\lambda 2$ -, $\lambda 3$ -, $\lambda 4$. ИФН I и III типа активируют внутриклеточные сигнальные пути, опосредующие иммунные ответы против вирусов и опухолей [2]. Основными продуцентами ИФН I типа являются плазматоцитидные дендритные клетки (пДК) [2]. пДК продуцируют ИФН I типа после взаимодействия вирусных антигенов или эндогенных нуклеиновых кислот с паттерн-распознающими рецепторами (PRR) или толл-подобными рецепторами, преимущественно 7 или 9 типа (TLR 7, TLR 9) [3]. ИФН I типа действуют на все ядродержащие клетки для подавления репликации вирусов, а также имеют ряд иммуностимулирующих свойств, в том числе индуцируют созревание и активацию миелоидных ДК, поляризуют иммунный ответ по Th1 типу, способствуют активации В лимфоцитов, продукции антител и переключению класса иммуноглобулинов [4,5]. ИФН II типа, в отличие от ИФН I типа вызывают экспрессию иных генов, продуцируют их главным образом НК клетки и определенные субпопуляции Т лимфоцитов, основная роль ИФН II типа заключается в регулировании некоторых аспектов иммунной реакции – фагоцитоз и презентация антигенов [6]. Активность ИФН I типа обычно измеряется на основании экспрессии ИФН-стимулированных генов (ИСГ), которую называют «интерфероновый автограф» [4,5,7].

Внутриклеточная сигнализация происходит по средствам связывания ИФН с рецептором ИФН I типа

(ИФНР). ИФН- α и ИФН- β связываясь с одним и тем же рецептором вызывают разные конформационные изменения в цитозольной части рецептора, что обеспечивает дифференциальную передачу сигнала [8]. Цепи цитокиновых рецепторов типа I и II не обладают собственной ферментной активностью, но тесно связаны с внутриклеточными молекулами сигнального пути JAK-STAT (signal transducer and activator of transcription), который регулирует активность более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, являющихся важнейшими «регуляторами» иммунитета и гемопоэза [8]. Основными компонентами этого пути (наряду с внутриклеточными доменами рецепторов типа I и II) являются 4 JAK (Janus) киназы: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK (tyrosine kinase) 2, 7 молекул ДНК-связывающих белков STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5A, STAT6), регулирующих транскрипцию генов, 3 молекулы PTP (protein tyrosine phosphatase), 4 молекул PIAS (protein inhibitors of activated STATs) и 8 молекул SOCS (suppressors of cytokine signaling) [9-11]. После взаимодействия ИФН I типа с ИФНР происходит активация киназ (JAK 1 и TYK 2), что приводит к фосфорилированию, димеризации и транслокации в ядро STAT белков. Полученные STAT комплексы запускают различные программы экспрессии генов. Например, стимулированный ИФН комплекс генов фактора 3 (ISGF3), который состоит из STAT 1, STAT 2 и IRF (interferon regulatory factor) 9) активирует гены, отвечающие за противовирусный ответ, гомодимеры STAT 1, индуцируют экспрессию провоспалительных генов, а гомодимеры STAT 3 подавляют экспрессию провоспалительных генов [12-14]. ИФН- β также обладает противовоспалительными и антипролиферативными свойствами и может передавать сигнал в синергии с фактором некроза опухоли α (ФНО). Их совместное действие индуцирует замедленный противовирусный иммунный ответ, через до сих пор не охарактеризованный путь, который зависит от TYK 2, STAT2 и IRG9, но не зависит от STAT 1. Таким образом в настоящий момент выделяют STAT1 зависимый и STAT1 не зависимый путь сигнализации ИФН [8,15].

Важная роль гиперпродукции ИФН типа I в патогенезе ИВРЗ подтверждается как на моделях ревматических заболеваний у лабораторных животных, так и у пациентов с наследственными моногенными заболеваниями со специфическим воспалительным фенотипом, которые в 2011 году было предложено объеди-

нить в группу врожденных интерферопатий I типа [16]. Доказательством общности патогенетических механизмов в этом широком спектре патологических состояний является частичное совпадение клинических проявлений, таких как поражение центральной нервной системы (ЦНС), кожи по типу васкулита или волчаночноподобных изменений, несмотря на широкий спектр мутаций в генах ИФН типа I. Поражения ЦНС как правило включает в себя лейкоэнцефалопатию с кальцификацией базальных ганглиев, аномалиями развития белого вещества, атрофией коры головного мозга, лимфоцитозом в ликворе. Эти изменения могут сочетаться с тромбоцитопенией, гепатомегалией, поражением кожи и развитием глаукомы [17]. В настоящее время описаны моногенные формы кожной волчанки, рассматриваемые как интерферопатии типа I. Заболевание ассоциируется с мутацией в генах нуклеаз TREX1 и SAMHD1, что сопровождается потерей их функций [18] и гиперпродукции ИФН типа I. У больных возможно развитие не эрозивного артрита, однако, такие жизнеугрожающие проявления как волчаночный нефрит обычно не регистрируются. Аналогичные изменения наблюдаются при некоторых формах STING-ассоциированной васкулопатии с началом в раннем возрасте (SAVI синдром). Кожные проявления обычно представлены телеангиоэктазиями, диффузным пустулезом, которые могут сочетаться с неврологическими проявлениями [19,20]. Еще одной общей чертой интерферопатий типа I является развитие аутоиммунных нарушений, выявление широкого спектра аутоантител, особенно при мутациях в генах TREX1, SAMHD1, ACP5 и RNASEH2 с формированием фенотипа системной красной волчанки (СКВ) [21-23]. Вовлечение легких является отличительной чертой STING-ассоциированной васкулопатии, связанной с мутацией TMEM173 [24,25]. Это аутовоспалительное заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и ассоциируется с язвенными поражениями кожи, легочным фиброзом и воспалительными изменениями [26,27].

Взаимосвязь гиперпродукции ИФН типа I с развитием аутоиммунной патологии также подтверждается фактом развития симптомов аутоиммунного заболевания у пациентов, получающих терапию ИФН I типа по поводу вирусной инфекции или злокачественных новообразований [28]. Интерес вызывает факт, что присутствие специфических антител до начала терапии ИФН ассоциируется с повышенным риском развития аутоиммунной патологии, что свидетельствует о способности ИФН типа I стимулировать развитие заболевания, находящегося в доклинической стадии. После прекращения терапии ИФН I типа симптомы заболевания могут полностью исчезнуть, что говорит о сложности регуляторных механизмов, контролируемых развитием аутоиммунной патологии [29]. Целью публикации является обобщение и анализ наиболее важных исследований, касающихся роли ИФН типа I в патогенезе ИВРЗ. Был проведен исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), с использованием MESH (medical subjects headings) терминологии и ключевых слов, включая ревмато-

идный артрит, системную красную волчанку, интерфероновый «автограф», патогенез заболевания, ИФН стимулированные гены.

Интерферопатии типа I в развитии системной красной волчанки и ревматоидного артрита. Высокая активность ИФН типа I может наблюдаться у пациентов до постановки диагноза аутоиммунного заболевания, так, при анализе сывороток пациентов, собранных до постановки диагноза СКВ, было выявлено повышение уровней ИФН I типа за год до дебюта болезни [30]. Высокий уровень ИФН также может наблюдаться у бессимптомных родственников пациентов с СКВ, что говорит о семейных корреляциях в активности ИФН [31]. В генетических исследованиях «случай-контроль» идентифицировано большое количество генов, участвующих в передаче сигналов ИФН типа I и ассоциированных с риском развития СКВ [32]. Интерферон-регулирующие факторы (ИРФ) координируют продукцию ИФН I типа и экспрессию интерферон-стимулированных генов. Среди ИРФ важное место занимает ИРФ 5, принимающий участие в продукции провоспалительных цитокинов, ИФН, клеток врожденного иммунного ответа и В клеточных реакций [33]. Снижение активности ИРФ 5 ассоциируется с высоким уровнем циркулирующего ИФН I типа и повышенным риском развития СКВ, ревматоидного артрита (РА), болезни Шегрена, ювенильного артрита [34-36] у пациентов с бессимптомным повышением уровня аутоантител [37]. У лиц с бессимптомным повышением уровня аутоантител происходит постоянная эндогенная стимуляция TLR, что вместе с гиперреактивностью самой системы TLR и нарушениями в работе ИРФ приводит к хронической гиперпродукции ИФН типа I и высокому риску развития ИВРЗ [38,39]. Помимо семьи ИРФ, с риском развития СКВ связан ряд других генов (STAT4, MAVS, IFIH1, RTPN22) [40,41]. Некоторые из этих генов также могут ассоциироваться и с другими ревматическими заболеваниями: STAT4 - с синдромом Шегрена [42], системной склеродермией [43], РА [44], псориазом [45] и, возможно, ювенильным хроническим артритом (ЮХА) [46]; IFIH1 - с поздним псориазом [47]; RTPN22 - с РА и ЮХА [48]. В целом, активность системы ИФН типа I четко контролируется генетическими факторами и является полигенной чертой многих ИВРЗ.

ИФН-α является преобладающим циркулирующим ИФН типа I в периферическом кровотоке пациентов с СКВ [31]. Сывороточная активность ИФН-α широко варьирует у разных пациентов и у 40-50% больных не отличается от нормальных значений [31]. Таким образом, ИФН типа I не является важным патогенетическим фактором для всех больных СКВ, а различия в его уровнях говорят о существенной неоднородности данного заболевания. Высокий уровень циркулирующего ИФН типа I значимо коррелирует с наличием определенных типов аутоантител, в первую очередь, anti-Ro-SSA и anti-RNP [49]. Уровни данных аутоантител, как правило, существенно не меняются на протяжении заболевания, что может свидетельствовать о стабильном уровне ИФН типа I у данного

подмножества пациентов, зависящим от генетических факторов.

Наличие ИФН «автографа» положительно коррелирует с тяжестью СКВ [50]. Так, пациенты с повышенным уровнем ИФН типа I имели больше диагностических критериев заболевания, у них чаще развивалось поражение ЦНС, почек и выраженные гематологические нарушения [50]. ИФН «автограф» является относительно стабильной характеристикой и не может быть использован для прогнозирования обострений заболевания [51]. Однако уровень хемокинов (СХС-хемокиновый лиганд 10 (CXCL10), СС-хемокин 2 (CCL2) и ССL-хемокин лиганд 19 (CCL19), продукция которых зависит от ИФН и ряда других цитокинов, также коррелирует с активностью заболевания и может быть использована для прогнозирования обострения болезни [52]. Таким образом, анализ ИФН «автографа» может быть более важным в начале заболевания и на ранних этапах развития болезни.

В последнее время усиливается интерес к роли нейтрофилов в развитии аутоиммунных заболеваний. Большие скопления нейтрофилов обнаружены в ткани почки как у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, так и на моделях аутоиммунной патологии у лабораторных животных [53,54]. Нейтрофилы могут подвергаться особому типу клеточной смерти – нетозу (NETosis), с формированием внеклеточных ловушек, состоящих из хроматина и гранул, способных связывать и уничтожать микроорганизмы [53]. Многие цитокины, в том числе и ИФН- α , могут воздействовать на зрелые нейтрофилы и стимулировать данный процесс [54].

ИФН «автограф» обнаруживается в периферической крови пациентов с РА и может присутствовать на доклинической стадии заболевания [55]. Относительный уровень экспрессии ИСГ у пациентов с РА ниже, чем при СКВ или других ревматических заболеваниях [56]. Однако ряд генов, связанных с повышенной активацией системы ИФН типа I при СКВ, ассоциируются также с риском развития РА - IRF5 (REF. 58), IRAK1 (REF. 125), STAT4 (REF. 72) и RTPN22 (REF. 77) [56]. Обнаружение конкретного полиморфизма связано с риском развития ряда ревматических заболеваний, что может свидетельствовать об общих механизмах развития широкой группы патологических состояний [57]. В синовиальной оболочке пациентов с РА были обнаружены пДК, ИФН- α и ИФН- β , а также повышенная экспрессия ИСГ [58]. ИФН- α увеличивает экспрессию TLR 3 и TLR 7 в синовиальной ткани с последующим синтезом интерлейкина (ИЛ)-6 и ФНО α , а также потенцирует опосредованную TLR 4 продукцию ИЛ-1 β и ИЛ-18 [58]. ИФН- β напротив может оказывать дозозависимое противовоспалительное действие, связанное с ингибированием синтеза ИЛ-1 β и ФНО α , а также повышенной выработкой антагониста рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1Ра) синовиальными фибробластами и хондроцитами [59]. Применение ИФН- β оказалось эффективным в лечении коллаген-индуцированного артрита лабораторных животных [60]. Однако в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании II фазы, лече-

ние подкожным рекомбинантным ИФН- β не привело к клиническому улучшению у пациентов с активным РА [61].

При РА тип I интерферона потенциально является прогностическим биомаркером ответа на биологическую терапию. ИФН «автограф» обнаруживается у более, чем 50% пациентов с РА [62]. В ряде работ было продемонстрировано, что низкая экспрессия системы ИФН 1 типа до начала применения ритуксимаба (РТМ) ассоциируется с хорошей эффективностью терапии примерно с 87% вероятностью [63,64]. R.M. Thurlings и соавт. [63] проанализировали экспрессию ИФН 1 типа в двух когортах пациентов с РА, получавших терапию РТМ ($n=20$, $n=31$ соответственно). В зависимости от уровня экспрессии ИФН 1 типа в мононуклеарных клетках пациентов все больные были разделены на две группы: с высоким и низким уровнем ИФН. В группе больных с низким уровнем ИФН регистрировалось более выраженное снижение активности заболевания по DAS 28, также пациенты из этой группы чаще отвечали на терапию РТМ по критериям EULAR. Таким образом, авторы сделали вывод об обратной взаимосвязи между эффективностью терапии РТМ и уровнем экспрессии ИФН 1 типа. Сходные данные были получены H. G Raterman и соавт. [64], проанализировавшими экспрессию ряда генов (GAPDH и LY6E, HERC5, IFI44L, ISG15, MxA, MxB, EPSTI1 и RSAD2) в периферическом кровотоке методом ПЦР в реальном времени. При проведении ROC анализа было установлено, что с учетом исходной экспрессии ряда генов, ассоциированных с системой ИФН 1 типа (авторами было предложено несколько комбинаций: EPSTI1, RSAD 2, MxA; или HERC 5, RSAD 2, MxA, LY6E; или HERC 5, IFI44L, EPSTI1, RSAD 2, MxA, LY6E) можно прогнозировать эффективность терапии РТМ с 87% вероятностью. Нами были получены сходные данные об обратной корреляции ИФН «автографа» с эффективностью терапии РТМ. В исследование были включены 20 больных с РА, получавших 2 инфузии РТМ в суммарной дозе 1200 мг. Для оценки «интерферонового автографа» были отобраны 5 генов (IFI44L, MX1, IFIT 1, RSAD2, EPSTI1). Среди пациентов с отсутствием ИФН «автографа» отмечалось более выраженное снижение активности заболевания к 24-й неделе терапии, по сравнению с группой больных, у которых он был обнаружен (Δ DAS 28 3,45 (2,94-3,69) и 1,02 (0,5-2,02) соответственно ($p<0,05$)). В группе больных с удовлетворительным/отсутствием эффекта терапии РТМ к 24-й неделе терапии отмечалось повышение экспрессии ИФН-стимулированных генов, среди больных, хорошо ответивших на терапию, изменения были статистически не достоверны. [65].

Оценка соотношения ИФН- α к ИФН- β может быть полезна для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами ФНО α [66]. Wampler Muskardin T. и соавт. [66] при анализе уровня ИФН- α и ИФН- β в сыворотках 124 пациентов с РА продемонстрировали отсутствие ответа на терапию при исходно более высоком уровне ИФН- β ($p=0,013$). По данным ROC-анализа было продемонстрировано, что соотношение

ИФН-β/ИФН-α, равное более 1,3 с чувствительностью 77% и специфичностью 45%, позволяло предсказать отсутствие ответа на терапию (ОШ 6,67, $p=0,018$).

Причины различий в относительных пропорциях ИФН-α /ИФН-β в кровотоке неизвестны, ИФН-α преобладает в циркуляции при СКВ, а ИФН-β больше напротив при РА [66]. Этот факт остается не до конца понятным, особенно учитывая ряд противовоспалительных эффектов ИФН-β, отсутствие улучшения от применения рекомбинантных ИФН-β в терапии РА, а также худший ответ на ингибиторы ФНОα в группе пациентов с более высоким уровнем ИФН-β. Учитывая сложности в регуляции сигнализации ИФН типа I, эффекты ИФН-β, вероятно, зависят от количества, продолжительности, места воздействия (периферический кровоток или ткани) экспрессии генов ИФН-β и, возможно, ряда других причин.

Оценка «интерферонового автографа». Несмотря на важное значение интерферопатий в патогенезе ИВРЗ оценка уровня ИФН типа I не входит в общепринятое клиническое обследование больных. Измерение уровня ИФН-α методом иммуоферментного анализа (ИФА) используется для мониторинга активности заболевания и прогнозирования результатов терапии ингибиторами ИФН типа I [67]. В более ранних работах было выявлено повышение уровня ИФН-α в сыворотках пациентов с СКВ, однако, в более поздних исследованиях продемонстрирована низкая информативность анализа уровня ИФН-α методом ИФА [68]. В настоящее время более перспективным представляется изучение активности ИСГ. В когортных исследованиях было установлено, что повышенная экспрессия ИСГ в мононуклеарах периферической крови отмечается у 60-80% пациентов с СКВ. Обычно этот параметр определяют методом ПЦР. Важное значение имеет также выбор конкретных ИСГ для анализа [69]. В ряде работ было высказано предположение, что конкретные ИСГ ассоциируются с определенными органными повреждениями при СКВ. Например, пять ИФН I стимулированных генов (LY6E, OAS1, OASL, MX1, ISG15) в большей степени были связаны с развитием нефрита или поражения ЦНС, чем с патологией других органов [70], однако эти данные трудно интерпретировать, учитывая плеотропное действие ИФН. А. Векер и соавт. [71] изучали экспрессию ИСГ в разных типах клеток (моноцитах, ДК, НК клетках, Т и В лимфоцитах) и продемонстрировали, что она отличается. Анализ эпигенетических изменений, в первую очередь, метилирования ДНК CD4+ Т лимфоцитов пациентов с СКВ, выявил стойкое гипометилирование ряда ИСГ (IFIT1, IFIT3, MX1, STAT1, IFI44L, USP18, TRIM22, BST2), что может приводить к повышенной реактивности CD4+ лимфоцитов [69].

Оценка активности ИСГ является надежным, но достаточно сложным и трудоемким методом для клинической практики, более перспективным является выявление сывороточных биомаркеров, тесно ассоциирующихся с экспрессией ИСГ. Определение сывороточных биомаркеров менее трудоемко, а также легче поддается стандартизации. L. van den Hoogen и соавт.

[72] изучили экспрессию ИСГ, а также проанализировали широкий спектр сывороточных биомаркеров в группе из 43 пациентов с СКВ и/или антифосфолипидным синдромом (АФС). ИСГ изучались в культуре моноцитов методом ПЦР, авторами были выбраны пять основных генов - Ly6E, IFITM1, Serping1, IFI44L и F3 (TF), по сумме которых рассчитывался суммарный ИФН индекс. Максимальная взаимосвязь ИФН индекса отмечалась с уровнем галектина -9 ($r=0,8$), CXCL-10 ($r=0,72$) и рецептора - 2 ФНО (ФНО-RII) ($r=0,42$). При проведении ROC- анализа галектин-9 продемонстрировал наилучшие характеристики чувствительности и специфичности для выявления ИФН «автографа» у пациентов с СКВ (AUC 0,86). Таким образом, в данной работе была продемонстрирована реальная возможность оценки ИФН «автографа» по уровню сывороточных биомаркеров, что представляется крайне интересным для дальнейших исследований.

Таким образом, нарушение в системе ИФН типа I играет важную роль в патогенезе ИВРЗ. Различиями в уровнях ИФН может объяснить неоднородность в клинических фенотипах и ответах на проводимую терапию среди пациентов с ИВРЗ. Исходя из этого представляется разумным деление пациентов с ревматическими заболеваниями на подтипы в зависимости от наличия ИФН «автографа». Оценка ИФН «автографа» может быть важна также для прогнозирования результатов терапии РТМ и ингибиторами ФНОα. Деление пациентов на подгруппы, в зависимости от уровня ИФН типа I может позволить выявить важные особенности отдельных подгрупп пациентов, а также разработать персонализированный подход к терапии.

Учитывая, что нарушения в продукции ИФН типа I наблюдаются при широком спектре ревматических заболеваний, терапевтические подходы по блокированию эффектов ИФН типа I могут оказаться эффективными при широком спектре патологических состояний. Таким образом, изучение особенностей системы ИФН типа I может быть перспективным направлением как для выявления отдельных клинических фенотипов заболевания, так и для разработки новых подходов к лечению широкой группы ИВРЗ.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2 - 64, 66 - 72 см. REFERENCES)

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Насонов Е.Л., Насонова В.А., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 290-331.
65. Авдеева А.С., Четина Е.В., Маркова Г.А., Насонов Е.Л. Экспрессия интерферон- стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии (предварительные результаты). *Современная ревматология*. 2021; 15(5):12-7. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-12-17.

REFERENCES

1. Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov E.L., Nasonova V.A., eds. Rheumatology. National guidance [Rhevmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 290-331. (in Russian)

2. Hall J.C., Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6:40-9. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.237.
3. Honda K., Takaoka A., Taniguchi T. Type I interferon gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. *Immunity.* 2006; 25:349-60. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.08.009.
4. Longhi M.P., Trumpfheller C., Idoyaga J., Caskey M., Matos I., Kluger C. et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce CD4⁺ Th1 immunity with poly IC as adjuvant. *J. Exp. Med.* 2009; 206:1589-602. DOI: 10.1084/jem.20090247.
5. Le Bon A., Thompson C., Kamphuis E., Durand V., Rossmann C., Kalinkeet U. et al. Cutting edge: enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. *J. Immunol.* 2006; 176:2074-8. DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2074.
6. Green D.S., Young H.A., Valencia J.C. Current prospects of type II interferon γ signaling and autoimmunity. *J. Biol. Chem.* 2017; 292(34):13925-33. DOI: 10.1074/jbc.R116.774745.
7. Psarras A., Emery P., Vital E.M. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(10):1662-75. DOI: 10.1093/rheumatology/kew431.
8. Nan Y., Wu C., Zhang Y.J. Interplay between Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription Signaling Activated by Type I Interferons and Viral Antagonism. *Front. Immunol.* 2017; 8:1758. DOI: 10.3389/fimu.2017.01758.
9. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16(12):843-62. DOI: 10.1038/nrd.2017.201.
10. Hammarén H.M., Virtanen A.T., Raivola J., Silvennoinen O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine.* 2018; 20. pii: S1043-4666(18)30127-3. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.03.041.
11. Gadina M., Johnson C., Schwartz D., Bonelli M., Hasni S., Kanno Y. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J. Leukoc. Biol.* 2018; 104(3):499-514. DOI: 10.1002/JLB.5RI0218-084R.
12. de Weerd, N.A., Vivian J.P., Nguyen T.K., Mangan N.E., Gould J.A., Braniff S.J. Structural basis of a unique interferon-beta signaling axis mediated via the receptor IFNAR1. *Nat. Immunol.* 2013; 14:901-7. DOI: 10.1038/ni.2667.
13. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14:36-49. DOI: 10.1038/nri3581.
14. Muskardin T.L., Niewold T.B. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; 14(4):214-28. DOI: 10.1038/nrrheum.2018.31.
15. Fink K., Martin L., Mukawera E., Chartier S., De Deken X., Brochiero E., et al. IFN β /TNF α synergism induces a noncanonical STAT2/IRF9-dependent pathway triggering a novel DUOX2 NADPH oxidase-mediated airway antiviral response. *Cell Res.* 2013; 23:673-90. DOI: 10.1038/cr.2013.47.
16. Crow Y.J. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity: type I interferonopathies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1238:91-8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06220.x.
17. Fazzi E., Cattalini M., Orcesi S., Tincani A., Andreoli L., Balottin U. et al. Aicardi-Goutieres syndrome, a rare neurological disease in children: a new autoimmune disorder? *Autoimmun. Rev.* 2013; 12:506-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.012.
18. König N., Fiehn C., Wolf C., Schuster M., Cura Costa E., Tüngler V. et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 76:468-72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209841.
19. Munoz J., Marque M., Dandurand M., Meunier L., Crow Y.J., Bessis D. Type I interferonopathies. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2015; 142:653-63. DOI: 10.1016/j.annder.2015.06.018.
20. Munoz J., Rodière M., Jeremiah N., Rieux-Laucat F., Oojageer A., Rice G.I. et al. Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy: a mimic of childhood granulomatosis with polyangiitis. *JAMA Dermatol.* 2015; 151:872-7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0251.
21. Günther C., Kind B., Reijns M.A. Berndt N., Martinez-Bueno M., Wolf C. et al. Defective removal of ribonucleotides from DNA promotes systemic autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2015; 125:413-24. DOI: 10.1172/JCI78001.
22. Lee-Kirsch M.A., Gong M., Chowdhury D., Senenko L., Engel K., Lee Y.A. et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.* 2007; 39:1065-7. DOI: 10.1038/ng2091.
23. An J., Briggs T.A., Dumax-Vorzet A., Alarcón-Riquelme M., Belot A., Beresford M. et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency in the predisposition to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69:131-42. DOI: 10.1002/art.39810.
24. Liu Y., Jesus A.A., Marrero B., Yang D., Ramsey S.E., Montealegre Sanchez G.A. et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371:507-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1312625.
25. Crow Y.J., Casanova J.L. STING-associated vasculopathy with onset in infancy - a new interferonopathy. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371:568-71. DOI: 10.1056/NEJMc1407246.
26. Picard C., Thouvenin G., Kannengiesser C., Dubus J., Jeremiah N., Rieux-Laucat F. et al. Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of interferonopathy (TMEM173 mutation). *Chest.* 2016; 150:e65-e71. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.682.
27. Clarke S.L., Pellowe E.J., de Jesus A.A., Goldbach-Mansky R., Hilliard T., Ramanan A.V. Interstitial lung disease caused by STING-associated vasculopathy with onset in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194:639-42. DOI: 10.1164/rccm.201510-2102LE.
28. Ioannou Y., Isenberg D.A. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1431-42. DOI: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1431:AID-ANR3>3.0.CO;2-E.
29. Okanoue T., Sakamoto S., Itoh Y., Minami M., Yasui K., Sakamoto M. et al. Side effects of high dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 1996; 25:283-91. DOI: 10.1016/s0168-8278(96)80113-9.
30. Munroe M.E., Lu R., Zhao Y.D., Fife D.A., Robertson J., Guthridge J.M. et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75:2014-2202. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208140.
31. Kariuki S.N., Franek B.S., Kumar A.A., Arrington J., Mikolaitis R.A., Utset T.O. et al. Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12:R15. DOI: 10.1186/ar3101.
32. Ghodke-Puranik Y., Niewold T.B. Genetics of the type I interferon pathway in systemic lupus erythematosus. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2013; 8(6):10.2217/ijr.13.58. DOI:10.2217/ijr.13.58.
33. Yasuda K., Watkins A.A., Kochar G.S., Wilson G.E., Laskow B., Richez C. et al. Interferon regulatory factor-5 deficiency ameliorates disease severity in the MRL/lpr mouse model of lupus in the absence of a mutation in DOCK2. *PLoS ONE.* 2014; 9: e103478. DOI: 10.1371/journal.pone.0103478.
34. Lessard C.J., Li H., Adrianto I., Ice J.A., Rasmussen A., Grundahl K.M. et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1284-92. DOI: 10.1038/ng.2792.
35. Radstake T.R., Gorlova O., Rueda B., Martin J., Alizadeh B., Palomino-Morales R. et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat. Genet.* 2010; 42: 426-9. DOI: 10.1038/ng.565.
36. Nordang G.B., Viken M.K., Amundsen S.S., Sanchez E.S., Flatø B., Førre O. et al. Interferon regulatory factor 5 gene polymorphism confers risk to several rheumatic diseases and correlates with expression of alternative thymic transcripts. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51:619-26. DOI:10.1093/rheumatology/ker364.
37. Niewold T.B., Kelly J.A., Kariuki S.N., Franek B.S., Kumar A.A., Kaufman K.M. et al. IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71:463-8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200463.

38. Salloum R., Franek B.S., Kariuki S.N., Rhee L., Mikolaitis R.A., Jolly M. et al. Genetic variation at the IRF7/PHRF1 locus is associated with autoantibody profile and serum interferon- α activity in lupus patients. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 553–61. DOI: 10.1002/art.27182.
39. Chrabot B.S., Kariuki S.N., Zervou M.I., Feng X., Arrington J., Jolly M. et al. Genetic variation near IRF8 is associated with serologic and cytokine profiles in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. *Genes Immun.* 2013; 14: 471–8. DOI: 10.1038/gene.2013.42.
40. Pothlichet J., Niewold T.B., Vitour D., Solhonne B., Crow M.K., Si-Tahar M. et al. A loss-of-function variant of the antiviral molecule MAVS is associated with a subset of systemic lupus patients. *EMBO Mol. Med.* 2011; 3:142–52. DOI: 10.1002/emmm.201000120.
41. Wang Y., Shaked I., Stanford S., Zhou W., Curtsinger J., Mikulski Z. et al. The autoimmunity-associated gene PTPN22 potentiates toll-like receptor-driven, type I interferon-dependent immunity. *Immunity.* 2013; 39:111–22. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.06.013.
42. Gestermann N., Mekinian A., Comets E., Loiseau P., Puechal X., Hachulla E. et al. STAT4 is a confirmed genetic risk factor for Sjögren's syndrome and could be involved in type I interferon pathway signaling. *Genes Immun.* 2010; 11:432–8. DOI: 10.1038/gene.2010.29.
43. Dieude P., Guedj M., Wipff J., Ruiz B., Hachulla E., Diot E. et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2472–9. DOI: 10.1002/art.24688.
44. Remmers E.F., Plenge R.M., Lee A.T., Graham R.R., Hom G., Behrens T.W. et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357:977–86. DOI: 10.1056/NEJMoa073003.
45. Zervou M.I., Goulielmos G. N., Castro-Giner F., Tosca A.D., Krueger-Krasagakis S. et al. STAT4 gene polymorphism is associated with psoriasis in the genetically homogeneous population of Crete, Greece. *Hum. Immunol.* 2009; 70:738–41. DOI: 10.1016/j.humimm.2009.05.008.
46. Liang Y.L., Wu H., Shen X., Li P., Yang X., Liang L. et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a metaanalysis. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39:8873–82. DOI: 10.1007/s11033-012-1754-1.
47. Hebert H.L., Bowes J., Smith R.L., Flynn E., Parslew R., Alsharqi A. et al. Identification of loci associated with late-onset psoriasis using dense genotyping of immunorelated regions. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172:933–9. DOI: 10.1111/bjd.13340.
48. Lee Y.H., Rho Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G., Nath S.K. et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases — a metaanalysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:49–56. DOI: 10.1093/rheumatology/kel170.
49. Weckerle C.E., Franek B.S., Kelly J.A., Kumabe M., Mikolaitis R.A., Green S.L. et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:1044–53. DOI: 10.1002/art.30187.
50. Baechler E.C., Batliwalla F.M., Karypis G., Gaffney P.M., Ortmann W.A., Espe K.J. et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2003; 100:2610–5. DOI: 10.1073/pnas.0337679100.
51. Landolt-Marticorena C., Bonventi G., Lubovich A., Ferguson C., Unnithan T., Su J. et al. Lack of association between the interferon- α signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68:1440–6. DOI: 10.1136/ard.2008.093146.
52. Bauer J.W., Petri M., Batliwalla F.M., Koeuth T., Wilson J., Slattery C. et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3098–3107. DOI: 10.1002/art.24803.
53. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.* 2007; 176:231–41. DOI: 10.1083/jcb.200606027.
54. Martinelli S., Urosevic M., Daryadel A., Oberholzer P., Baumann C., Fey M. et al. Induction of genes mediating interferon-dependent extracellular trap formation during neutrophil differentiation. *J. Biol. Chem.* 2004; 279:44123–32. DOI: 10.1074/jbc.M405883200.
55. Lubbers J. M., Brink, van de Stadt L., Vosslander S., Wesseling J.G., van Schaardenburg D. et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72:776–80. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-02753.
56. Higgs B.W., Liu Z., White B., Zhu W., White W., Morehouse C. et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70:2029–36. DOI: 10.1136/ard.2011.150326.
57. Orozco G., Sánchez E., González-Gay M., López-Nevot M., Torres B., Cáliz R. et al. Association of a functional single nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:219–24. DOI: 10.1002/art.20771.
58. Roelofs M.F., Wenink M.H., Brentano F., Abdollahi-Roodsaz S., Oppers-Walgreen B., Barrera P. et al. Type I interferons might form the link between Toll-like receptor (TLR) 3/7 and TLR4-mediated synovial inflammation in rheumatoid arthritis (RA). *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68:1486–93. DOI: 10.1136/ard.2007.086421.
59. Palmer G., Mezin F., Juge-Aubry C.E., Plater-Zyberk C., Gabay C., Guerne P.A. Interferon β stimulates interleukin 1 receptor antagonist production in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63:43–9. DOI: 10.1136/ard.2002.005546.
60. van Holten J., Reedquist K., Sattonet-Roche P., Smeets T., Plater-Zyberk C., Vervoordeldonk M. et al. Treatment with recombinant interferon- β reduces inflammation and slows cartilage destruction in the collagen-induced arthritis model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6:R239–R249. DOI: 10.1186/ar1165.
61. van Holten J., Pavelka K., Vencovsky J., Stahl H., Rozman B., Genovese M. et al. A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase II study of subcutaneous interferon β -1a in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64:64–9. DOI: 10.1136/ard.2003.020347.
62. van der Pouw Kraan T.C., Wijbrandts C.A., van Baarsen L.G., Voskuyl A.E., Rustenburg F., Baggen J.M. et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66:1008–14. DOI: 10.1136/ard.2006.063412.
63. Thurlings R.M., Boumans M., Tekstra J., van Roon J., Vos K., van Westing D. et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:3607–14. DOI: 10.1002/art.27702.
64. Raterman H.G., Vosslander S., De RS., Nurmohamed M.T., Lems W., Boers M., et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14:R95. DOI: 10.1186/ar3819.
65. Avdeeva A.S., Chetina E.V., Markova G.A., Nasonov E.L. Expression of interferon-stimulated genes in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy (preliminary results). *Sovremennaya Revmatologiya.* 2021; 15(5):12–7. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-12-17. (in Russian)
66. Wampler Muskardin T., Vashisht P., Dorschner J.M., Jensen M.A., Chrabot B.S., Kern M. et al. Increased pretreatment serum IFN- β/α ratio predicts non-response to tumour necrosis factor α inhibition in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75:1757–62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208001.
67. Davison L.M., Jorgensen T.N. New Treatments for Systemic Lupus Erythematosus on the Horizon: Targeting Plasmacytoid Dendritic Cells to Inhibit Cytokine Production. *J. Clin. Cell Immunol.* 2017; 8(6). pii: 534. DOI: 10.4172/2155-9899.1000534.
68. Crow M.K. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J. Immunol.* 2014; 192:5459–68. DOI: 10.4049/jimmunol.1002795.
69. Chiche L., Jourde-Chiche N., Whalen E., Presnell S., Gersuk V., Dang K. et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66:1583–95. DOI: 10.1002/art.38628.
70. Feng X., Wu H., Grossman J.M., Hanvivadhanakul P., FitzGerald

- J.D., Park G.S. et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2951-62. DOI: 10.1002/art.22044.
71. Becker A.M., Dao K.H., Han B.K., Kornu R., Lakhanpal S., Mobley A.B. et al. SLE peripheral blood B cell, T cell and myeloid cell transcriptomes display unique profiles and each subset contributes to the interferon signature. *PLoS One.* 2013; 8:e67003. DOI: 10.1371/journal.pone.0067003.
72. van den Hoogen L.L., van Roon J.A., Mertens J.S., Wienke J., Lopes A.P., de Jager W. et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77:1810-4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213497.