

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Панафидина Т.А.¹, Аристова М.В.¹, Попкова Т.В.¹, Авдеева А.С.¹, Халтурина Е.О.²

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПРОДУКЦИИ ИНТЕРФЕРОНА I ТИПА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



EDN: EHDOPY

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119435, Москва, Россия

В современных исследованиях, посвященных изучению маркеров патогенеза системной красной волчанки (СКВ), подчеркивается фундаментальная роль гиперпродукции интерферона типа I (ИФН типа I). Последствия избыточной активации интерфероновой пути отражаются в формировании стойких иммунопатологических нарушений, проявляющихся активацией врожденной и адаптивной иммунной системы, потерей иммунологической толерантности. Обзор обобщает накопленные данные об известных на сегодняшний день триггерах и источниках синтеза и секреции ИФН типа I, раскрывает его патогенетическую роль и различные молекулярные механизмы, лежащие в основе развития СКВ, структурирует сведения о современных методах клинической лабораторной диагностики нарушений в системе интерферонов.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика; системная красная волчанка; интерферон типа I; патогенез; аутоиммунитет; врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет

Для цитирования: Панафидина Т.А., Аристова М.В., Попкова Т.В., Авдеева А.С., Халтурина Е.О. Молекулярные механизмы и методы диагностики гиперпродукции интерферона I типа при системной красной волчанке (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(1): 34-43.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-34-43>

EDN: EHDOPY

Для корреспонденции: Панафидина Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; e-mail: panafidina@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (1021051402790-6).

Поступила 30.06.2024

Принята к печати 09.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Panafidina T.A.¹, Aristova M.V.¹, Popkova T.V.¹, Avdeeva A.S.¹, Khalturina E.O.²

MOLECULAR MECHANISMS AND DIAGNOSTIC METHODS OF INTERFERON TYPE I OVERPRODUCTION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (REVIEW OF LITERATURE)

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russia

Current studies on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) emphasize the key role of persistent interferon type I (IFN type I) hyperproduction. The consequences of excessive activation of the interferon pathway are reflected in the formation of persistent immunological abnormalities manifested by stimulation of the innate and adaptive immune system, as well as loss of immunological tolerance. This review summarizes the accumulated data on the currently known triggers and sources of IFN type I, as well as reveals its pathogenetic role and various molecular mechanisms underlying the development of SLE, and also structures information on modern methods of laboratory diagnostics of disorders in the interferon system.

Key words: clinical laboratory diagnostics; systemic lupus erythematosus; interferon type I; pathogenesis; autoimmunity

For citation: Panafidina T.A., Aristova M.V., Popkova T.V., Avdeeva A.S., Khalturina E.O. Molecular mechanisms and diagnostic methods of interferon type I overproduction in systemic lupus erythematosus (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 34-43 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-34-43>

EDN: EHDOPY

For correspondence: Panafidina T.A., PhD, senior researcher of Laboratory of Systemic lupus erythematosus, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; e-mail: panafidina@inbox.ru

Information about authors:

Panafidina T.A., <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>;

Aristova M.V., <https://orcid.org/0000-0002-4626-0938>;

Popkova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>;

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

Khalturina E. O., <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The work was performed within the framework of the fundamental topic «Study of immunopathology, diagnosis

and therapy in the early stages of systemic rheumatic diseases» (1021051402790-6).

Received 30.06.2024
Accepted 09.11.2024
Published 00.01.2025

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развивающимся в связи с этим иммуновоспалительным повреждением тканей и внутренних органов [1, 2].

Этиология СКВ остается неизвестной, однако не вызывает сомнений связь развития заболевания со сложным взаимодействием генетических, эпигенетических факторов, экзогенными и эндогенными триггерами (ультрафиолетовое облучение, вирусные инфекции др.), кишечным дисбактериозом [3,4]. Достоверно известно, что афроамериканцы и азиаты более предрасположены к развитию заболевания и его быстро прогрессирующему течению в отличие от лиц европеоидной расы [5].

При СКВ имеет место дисрегуляция иммунной системы, связанная с нарушениями в системе врожденного и адаптивного иммунитета. Дисфункции в работе адаптивного иммунитета обусловлены нарушением регуляции в системе Т- и В-лимфоцитов, проявляющимся в сокращении выработки интерлейкина (ИЛ)-2, сдвигом дифференциации лимфоцитов в сторону $T_H 17$ (Т-helper) по отношению к T_{REG} (Т-регуляторным) клеткам, снижением цитотоксичности Т-лимфоцитов фенотипа CD_8^+ , что, в свою очередь при ряде определенных условий может способствовать формированию аутовоспалительного фенотипа иммунного ответа, патогенетической основой которого является гиперстимуляция В-лимфоцитов и с последующей гиперпродукцией антител, экспансия аутореактивных клонов В-лимфоцитов [4,6].

В иммунопатогенезе СКВ особое внимание уделяется роли врожденного иммунитета, который связан с активацией миелоидных дендритных клеток (мДК), повышением образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз, NET - neutrophil extracellular traps), нарушением фагоцитоза, увеличением выработки провоспалительных цитокинов и интерферона (ИФН) эпителиальными клетками, плазмацитоидными ДК (пДК), моноцитами, макрофагами. Патологию системы ИФН и, прежде всего, дисрегуляцию синтеза и секреции ИФН- α , рассматривают как одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ [7-9]. ИФН типа I является одним из основных цитокинов врожденного иммунного ответа [10] и имеет важное значение во взаимодействии между врожденным и адаптивным звеньями иммунной системы в норме и при патологии. Эффекторная функция ИФН типа I включает усиление пролиферации, дифференцировки, созревания или гибели иммунокомпетентных клеток и стимуляцию В-лимфоцитов к продукции антител [6]. ИФН типа I задействован в некоторых иммунных процессах, ассоциированных с развитием системных аутоиммунных заболеваний (АИЗ), в основе которых лежит избыточная активация дендритных клеток (ДК), повышенная экспрессия

главного комплекса гистосовместимости (МНС), цитокинов, в особенности ИЛ-2, ИЛ-7 и фактора активации В-лимфоцитов (BAFF) [11]. ИФН- α может активировать пути трансдукции, приводящие к гиперэкспрессии интерферон-стимулированных генов (ИСГ), проявляющих регуляторные свойства по отношению к многим клеткам иммунной системы [12,13]. Персистирующая гиперпродукция ИФН типа I, обусловленная врожденными нарушениями внутриклеточного нуклеинового метаболизма, дефицитом ДНК-азы или дефектами сенсорного распознавания нуклеиновых кислот, приводит к образованию большого количества собственных нуклеиновых кислот в цитоплазме клеток, усилению активного распознавания ДНК и поддержанию патологической гиперпродукции ИФН типа I, что нарушает иммунный баланс и может вызывать развитие как аутоиммунных реакций, так и хронического воспаления, что в конечном итоге приводит к повреждению тканей [14-16]. Несмотря на то, что за последние 20 лет накоплено достаточно данных о роли системы ИФН в патогенезе СКВ, многие важные вопросы по-прежнему остаются открытыми и дискуссионными - каковы причины или триггеры гиперпродукции интерферонов при СКВ? Какие клетки продуцируют ИФН? Каковы механизмы образования клонов аутореактивных клеток и продукции антител?

Интерфероны представляют семейство цитокинов врожденного иммунного ответа, который, в свою очередь, служит первой линией защиты от патогенов и играет жизненно важную роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете, выполняет иммунорегуляторные функции [17]. С иммунологической точки зрения интерфероны, в особенности типа I, способны модулировать врожденные иммунные реакции, включая распознавание и презентацию антигена, функции естественных клеток-киллеров (НК-клетки). Немаловажную роль данные цитокины играют и в активации адаптивной иммунной системы, способствуя развитию высокоаффинных антиген-специфических Т- и В-клеточных ответов [18].

На основе гомологических последовательностей интерфероны принято разделять на три больших семейства: тип I, II, III [19,20]. Существует лишь один член семейства ИФН типа II (ИФН- γ), продуцируемый в незначительном количестве множеством клеток организма человека, но преимущественно НК-клетками и Т-клетками [21]. Интерфероны типа III представляют собой семейство из четырех подтипов (ИФН- $\lambda 1-4$), секретируемые преимущественно эпителиальными клетками барьерных тканей, включая респираторный и желудочно-кишечный тракты, некоторыми клетками иммунной системы, включая макрофаги и ДК [6,22,23]. Семейство ИФН типа I является самым многочисленным и наиболее изученным семейством цитокинов, принимающих участие в регуляции иммунного ответа. Оно состоит из пяти классов (ИФН- α , β , ω , κ , ϵ) [6], причем ИФН- α дополнительно разделен на 13 под-

типов (ИФН- $\alpha 1$, - $\alpha 2$, - $\alpha 4$, - $\alpha 5$, - $\alpha 6$, - $\alpha 7$, - $\alpha 8$, - $\alpha 10$, - $\alpha 13$, - $\alpha 14$, - $\alpha 16$, - $\alpha 17$, - $\alpha 21$), кодируемых генами, принадлежащими к семейству 13 безинтронных генов на коротком плече 9 хромосомы, и демонстрирующих гомологию в своей первичной, вторичной и третичной структуре [22,24]. Хотя большинство клеток способно продуцировать небольшое количество ИФН типа I, основным его продуцентом является плазмацитоидная дендритная клетка (пДК), первоначально называемая «природной клеткой», вырабатывающей, главным образом, ИФН- α [25,26].

История изучения роли ИФН при СКВ. Лишь в 1969 году выдвинута идея о том, что ИФН типа I может играть ключевую роль в иммунопатогенезе СКВ [27], а первое описание участия ИФН в развитии системных ревматических АИЗ датируется 1979 годом, когда данный цитокин впервые обнаружен в сыворотке крови пациентов с СКВ, ревматоидным артритом (РА), системной склеродермией (ССД) и синдромом Шегрена (СШ), и выявлена положительная корреляция между его уровнем и активностью заболеваний [28]. В 1982 году подтверждено, что данное открытие в основном связано с гиперпродукцией ИФН- α [29]. Следующая линия доказательств роли ИФН в развитии АИЗ получена в отчётах о ходе обсервационных исследований, начавшихся в 1985 году. В этих исследованиях описывались пациенты со злокачественными опухолями и гепатитами, находящиеся на терапии ИФН- α [30-32]. Обнаружено, что у 0,15-0,7% пациентов развились волчаночноподобные симптомы, а в 4-19% случаев отмечено образование аутоантител, включая антиядерные антитела (АНА) [31]. В 2001 году предположено, что активация ДК в ответ на избыток ИФН типа I является основным патогенетическим процессом при СКВ [33]. Данное предположение основано на трёх фактах: 1) критическая роль незрелых мДК в поддержании периферической толерантности, которые способны индуцировать антигенспецифический иммунитет [34,35]; 2) способность пДК секретировать большое количество ИФН при воздействии вирусов [36]; 3) способность ИФН активировать незрелые мДК [33]. В 2003 году после разработки микрочипового анализа экспрессии генов [37] сразу несколько независимых групп учёных сообщили об обнаружении гиперэкспрессии интерферон-стимулированных генов (ИСГ) в когорте пациентов, страдающих СКВ [38-40], что способствовало инициации целого ряда исследований, посвящённых изучению взаимосвязи интерферонового статуса с активностью, клиническими проявлениями и прогнозом заболевания. Установлено, что аномальная активация интерферонового пути связана с многофакторными АИЗ, к примеру, с СКВ, с моногенными аутовоспалительными заболеваниями, такими как интерферопатии или моногенная СКВ [19,41]. Интерферопатии представляют собой гетерогенную группу аутовоспалительных заболеваний, обусловленных нарушением индукции, передачи и разрешения интерферон-опосредованного иммунного ответа I типа, что проявляется развитием аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний.

Интерферонпродуцирующие клетки при СКВ. Дендритные клетки дифференцируются из плюрипотентных CD₃₄⁺ гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга и на основании их фенотипических и функциональных характеристик могут быть

разделены на два вида: мДК и пДК [42]. При СКВ мДК, изменяя характер секреции и баланс цитокинов, способствуют гиперпродукции провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), и, следовательно, повышают аутореактивный потенциал Т-клеток [43]. пДК являются важным компонентом в развитии иммунных реакций и связующим звеном между элементами врождённого и адаптивного иммунных ответов [26,44]. пДК может производить до 10⁹ молекул ИФН- α за каждые 12 часов [45]. На мышинной модели СКВ показано, что дефицит [46,47], а также генетически нарушенная функция [48] пДК улучшает течение заболевания. Выделение пДК из крови и тканей пациентов остается крайне сложной задачей [49,50]. Количество циркулирующих в крови пДК снижено у пациентов с активной СКВ по сравнению с пациентами в состоянии ремиссии [51]. Однако эти клетки могут быть обнаружены в различных тканях, вовлеченных в патологический процесс, таких как кожа, слизистые оболочки, почки [52,53]. Обе подгруппы ДК инфильтрируют почки при волчаночном нефрите [54]. Объясняется это тем, что в стабильном состоянии их можно обнаружить в крови и вторичных лимфоидных органах, однако после активации они могут мигрировать в воспалённые ткани [42], способствуя выработке ИФН после воздействия некоторых раздражителей и стимулов. Показано, что воздействие на пДК у пациентов с СКВ снижает экспрессию ИСГ в крови, оказывает терапевтическое влияние, уменьшая клеточные инфильтраты в коже и, тем самым, уменьшая проявления болезни [55].

Обсуждается роль других иммунокомпетентных клеток в продукции ИФН при СКВ. Макрофаги и фибробласты также являются источником ИФН типа I, преимущественно синтезируя ИФН- β [56], кератиноциты могут продуцировать как ИФН- κ [57], так и ИФН- λ [58]. При СКВ показано, что экспрессия ИСГ в клетках канальцев почек ассоциирована с пролиферативными изменениями и маркерами фиброза, а в кератиноцитах – с отсутствием клинического ответа на терапию [59]. Активированные НК-клетки увеличивают выработку иммунорегуляторного ИФН- γ [60]. Моноциты принимают активное участие в выработке ИФН [61]. Точная роль моноцитов в продукции ИФН и развитии СКВ у человека в настоящее время не установлена и нуждается в дальнейшем изучении. Полученные из пунктата костного мозга пациентов, страдающих СКВ, нейтрофилы вырабатывают ИФН- α [62], который, вероятно, способствует уменьшению доли В-клеток предшественников (пре-В-клеток) и обуславливает ингибирование их раннего развития и, как следствие, расширение пула В-клеток, находящихся на переходной стадии, что может явиться иницирующим событием в нарушении иммунологической толерантности с дальнейшей выработкой аутоантител [6].

Значение гиперпродукции ИФН резидентными клетками, кератиноцитами, клетками почечных канальцев и эпителия слюнных желез представляется важным как в ранней, так и в поздней стадиях развития СКВ [63]. Суммируя накопленные данные, можно предположить, что основным источником ИФН типа I при СКВ является пДК и, вероятно, существует подгруппа пациентов, в которой другие иммунокомпетентные клетки

вносят свой существенный вклад в интерфероновый статус отдельного индивидуума, определяя необходимость в их дальнейшей детальной идентификации для обеспечения персонализированной терапии СКВ [6].

Механизмы продукции ИФН типа I. Продукция ИФН типа I в основном индуцируется патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), к примеру, нуклеиновыми кислотами, которые воспринимаются рецепторами распознавания образов (PRRs) врожденной иммунной системы, локализованными на мембранах клеток, в эндосомах и цитозоле [64]. Нуклеиновые кислоты - типичные компоненты бактерий и вирусов, но их высвобождение может быть связано с запуском процессов апоптоза клеток человека. Группа PRRs включает: эндосомальные Toll-подобные рецепторы (TLRs), в частности TLR₃, связывающиеся с двуспиральной РНК, TLR₇, фиксирующие одноцепочную РНК, TLR₈/TLR₉, связывающие двуспиральную ДНК (дс-ДНК) [65]; чувствительные к РНК цитоплазматические рецепторы (RLRs) и ДНК-связывающие рецепторы (DBRs) [66]. Активация PRRs запускает внутриклеточные сигнальные каскады и процессы фосфорилирования различных факторов транскрипции, приводя к повышенной экспрессии медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов, обеспечивающих гибель и элиминацию как самих патогенов, так и инфицированных клеток (рис. 1). При этом аберрантная активация данного пути иммунного ответа за-

пускает аутоиммунные патологические процессы. Повышенный уровень микрочастиц, содержащих ДНК и РНК, ядерные белки или цитокины, обнаруживаются у больных СКВ в результате неэффективного апоптоза, что может способствовать запуску воспалительных и аутоиммунных реакций [67,68].

На мышинной модели СКВ и у человека установлено, что потеря регуляции TLR₇ и TLR₉, связывающих экзогенные и собственные нуклеиновые кислоты, ассоциирована с развитием болезни [69]. Сверхэкспрессия TLR₇ ассоциирована с тяжелой формой волчанки у мышей, а ингибирование TLR₇, напротив, защищает организм от развития аутоиммунных реакций [70]. В мексиканской когорте пациентов с СКВ обнаружено, что выраженность экспрессии гена TLR₇ является важным фактором риска повышенной восприимчивости к заболеванию [71]. Влияние TLR₉ на развитие СКВ остается спорным, и предполагается его условно защитная роль [72].

Нуклеиновые кислоты, взаимодействуя с TLR, индуцируют продукцию ИФН-α двумя путями: MyD88 и TRIF. Путь MyD88 активируется всеми TLR, исключая TLR₃, и рекрутирует эффекторные молекулы, такие как семейство киназ, ассоциированных с рецептором ИЛ-1 (IRAK). Это активирует фактор 6, ассоциированный с рецептором ФНО (TRAF6), и сигнальные пути, такие как ядерный фактор κB (NF-κB), митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) и регуляторный фактор интерферона (IRF). Путь TRIF активируется только

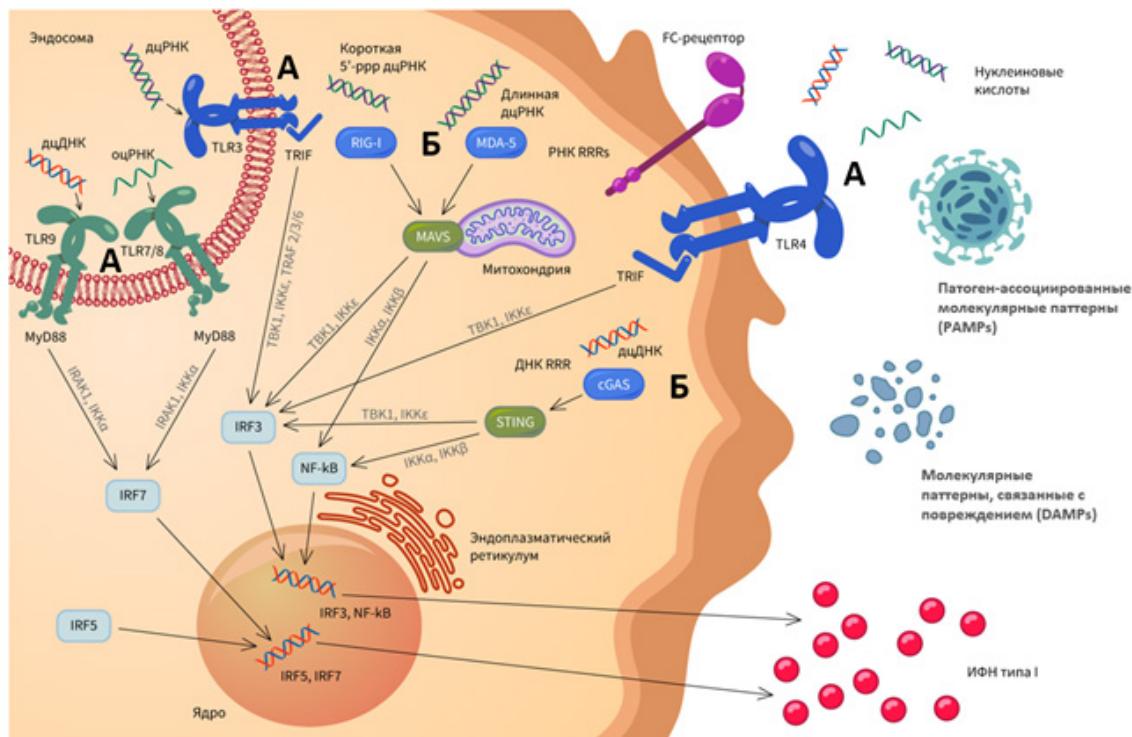


Рис. 1. Пути регуляции продукции ИФН типа I плазматической дендритной клеткой [75].

А - путь через Toll-подобные рецепторы, локализованные на эндосомальной мембране (TLR_{3/7/8/9}), и локализованные на клеточной мембране (TLR₄);
 Б - путь через рецепторы цитоплазматической локализации (cGAS, RIG-I, MDA-5), стимуляция которых приводит к выработке ИФН типа I п/ДК, эпителиальными клетками, макрофагами и фибробластами.

Дц – двуцепочечная, оц – одноцепочечная, cGAMP и cGAS - синтаза, IKK - ингибитор киназы κB, IRAK - киназа, связанная с рецептором интерлейкина 1, IRF – регуляторный фактор интерферона, MAVS – антивирусный митохондриальный сигнальный белок, MDA-5 – белок 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы, MyD88 – белок 88 первичного ответа миелоидной дифференцировки, RIG-I – рецептор, подобный гену 1, индуцируемому ретиноевой кислотой, STING – стимулятор генов интерферона, TBK1 – киназа-1, связывающая активатор NF-κB, ассоциированный с семейством TRAF (TANK), TRIF — внутриклеточный адаптерный белок группы TIR домен-содержащих белков.

TLR₃ и TLR₄ [73]. Все эти молекулярные механизмы ведут к транскрипции различных цитокинов, включая ИФН-α (см. рис. 1).

Показана повышенная экспрессия TLR₇ и цитозольных рецепторов семейств RLRs и DBRs в моноцитах ИФН типа I-положительных пациентов с СКВ, дебютировавшей в детском возрасте; при этом блокирование RLRs и DBRs снижало экспрессию ИСГ, что указывает на вклад этих рецепторов в системную активацию интерферонового пути при СКВ [74]. Мутации в RLRs, DBRs и нижележащих сигнальных молекулах приводят к системной активации ИФН пути при моногенных заболеваниях, относящихся к «интерферопатиям I типа» [14,19].

Существуют и иные механизмы активации синтеза ИФН типа I, связанные с обнаружением нуклеиновых кислот рецепторами на клеточной мембране (например, TLR₄) или в цитоплазме (например, cGAS, RIG-I, MDA-5) [75], которые также могут превалировать у отдельных пациентов с СКВ, что повышает актуальность их детального изучения (см. рис. 1).

Индукторы продукции ИФН типа I при СКВ.

Описан ряд возможных механизмов, объясняющих персистирующую гиперпродукцию ИФН типа I при СКВ, триггерами которой могут являться различные инфекционные агенты (в основном вирусные), ультрафиолетовое (УФ)-облучение, травмы или гибель клеток. Несмотря на то, что роль возбудителей инфекций в этиологии СКВ не доказана, и не выявлено ни одного конкретного вируса или бактерии, вызывающих это заболевание, остается бесспорным факт того, что микробы способны спровоцировать дебют или обострение СКВ [6]. Микробиота кишечника может активировать стимуляторы генов интерферона (STING) [76], грамположительные бактерии способны преодолевать кишечный барьер и стимулировать пДК с последующим повышением продукции ИФН типа I [77].

Ключевой механизм индукции ИФН-α опосредован интерферогенными иммунными комплексами (ИК), состоящими из аутоантител и белков, и связывающих нуклеиновые кислоты [78]. ИК подвергаются эндоцитозу через Fc_γ-рецептор иммуноглобулина-γ IIa (FcγRIIa) на поверхности пДК и транспортируются в эндосому, где содержащиеся нуклеиновые кислоты связываются с TLR₇ или TLR₉ с последующей продукцией ИФН-α. Апоптотические клетки вместе с очищенным иммуноглобулином IgG от пациентов с СКВ способны действовать как индуктор ИФН-α, что актуально, учитывая повышенный апоптоз и сниженный клиренс апоптотических клеток, наблюдаемые у пациентов с СКВ [79, 80].

Не менее важной представляется роль нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в индукции синтеза ИФН типа I. Образование NETs представляет собой путь гибели активированных нейтрофилов (нетоз), сопровождающийся выделением ядерного материала - гистонов, деконденсированного хроматина и цитоплазматических белков [81]. У пациентов с СКВ наблюдается повышенное образование NETs и, вследствие снижения функции внеклеточной ДНК-азы I, нарушенная способность к их деградации, что, в свою очередь, увеличивает воздействие нуклеиновых кислот и белков на аутореактивные В-клетки и аутоантитела [82]. Установлено, что NETs активируют пДК, что способствует повышению продукции ИФН-α зависимым

от TLR₉ образом [83].

Отдельного внимания заслуживают так называемые мобильные элементы (МЭ), представляющие последовательности ДНК, способные менять положение в геноме [84]. Считается, что они составляют более половины всей ДНК человека и являются потенциально значимыми стимуляторами собственных нуклеиновых кислот. Важным представителем МЭ является ядерный элемент с длинными вкраплениями 1 (LINE-1, L1) [84]. Установлено, что при волчаночном нефрите наблюдается гипометилирование и повышенная экспрессия L1 в биоптате почек, которая положительно коррелирует с уровнем ИФН типа I [85].

В-клетки играют двойную роль в отношении продукции ИФН-α: создают интерферогенные ИК и усиливают функцию пДК за счёт межклеточного контакта, механизм образования которого зависит от молекулы эндотелиальной клеточной адгезии тромбоцитов (PESAM-1) [51].

Что же касается Т-клеток, то они чрезвычайно эффективны в стимулировании продукции ИФН-α за счёт участия макрофагального воспалительного белка-1 бета (MIP-1Beta) и антигена, ассоциированного с функцией интегриновых лимфоцитов-1 (LFA-1) [51].

Другим индуктором продукции ИФН-α является ядерный негистоновый белок группы высокой мобильности В1 (HMGB1), высвобождаемый некротизированными клетками, связывающийся с TLR и активирующий пути внутриклеточного сигналинга, такие как путь NF-κB. При СКВ отмечаются повышенные уровни HMGB1, коррелирующие с уровнями ИФН типа I [86,87]. Считается, что повышенный уровень ИФН-α вызывает усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II на ДК, что может потенцировать развитие гиперэргического иммунного ответа и потерю аутоотолерантности [25].

Существует большое количество вероятных индукторов синтеза и секреции ИФН при СКВ (рис. 2) и, возможно, у отдельного индивидуума различные триггеры вносят свой превалирующий вклад в повышенную секрецию данного цитокина. Дальнейшее изучение и поиск новых триггеров ИФН типа I крайне актуально для разработки терапии СКВ, нацеленной на конкретные индукторы ИФН, вызывающие его стойкую гиперпродукцию [6].

Молекулярные механизмы реализации интерферонового пути. Все ИФН типа I осуществляют свои функции посредством лигирования с общим повсеместно экспрессируемым гетеродимерным трансмембранным рецептором ИФН (IFNAR), состоящим из двух полипептидных субъединиц - IFNAR1 и IFNAR2. Субъединица IFNAR2 с относительно высокой аффинностью связывает ИФН типа I, тогда как субъединица IFNAR1 не имеет выраженного сродства, однако абсолютно необходима для передачи сигнала от рецепторного комплекса и проявления биологической активности ИФН типа I. Последующий канонический сигнальный путь включает активацию янус-киназы (JAK) 1 и тирозин-киназы (TYK) 2, что способствует дальнейшему фосфорилированию и димеризации преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (STAT) 1 и STAT2. Они, в свою очередь, соединяясь с фактором регуляции ИФН 9 (IRF9) и образуя ком-

плекс интерферон-стимулируемого генного фактора 3 (IGSF3), перемещаются в ядро. IGSF3 связывается с последовательностями ДНК, называемыми элементами ИФН-стимулированного ответа (ISRE), в промоторах генов, регулируемых ИФН - ИСГ [22, 64, 88] (рис. 3). Данный путь передачи сигнала ИФН тесно взаимодействует с другими элементами врождённого

иммунитета, к примеру, с упомянутыми выше PRR, тем самым замыкая порочный круг индукции экспрессии ИСГ [89]. Связываясь с рецепторами ИФН, STAT1 путём фосфорилирования способен активироваться в своей гомодимерной форме и связываться с гамма-активируемыми последовательностями (GAS), что индуцирует активацию провоспалительных генов [90].

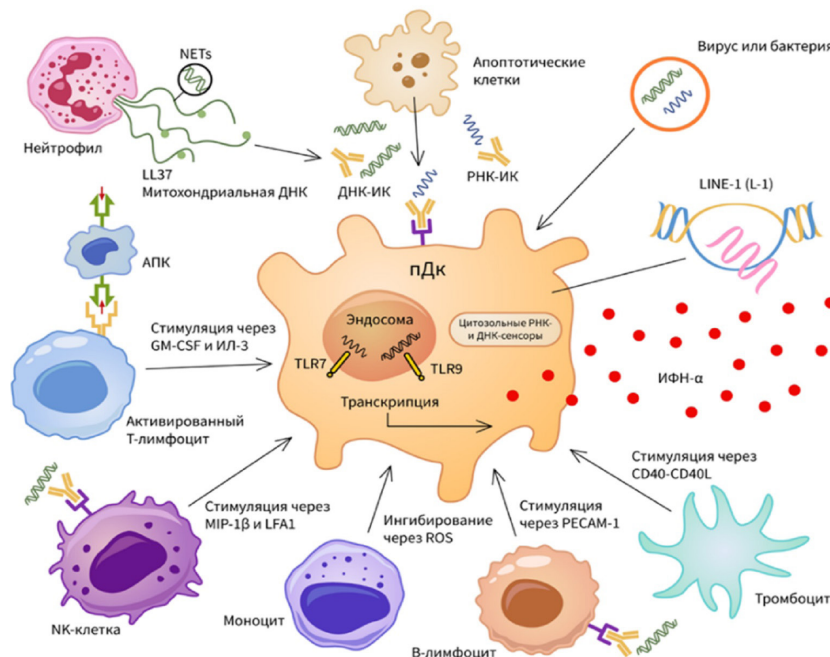


Рис. 2. Индукторы и триггеры продукции интерферона типа I [6].

АПК – антиген-презентирующая клетка; ИЛ-3 – интерлейкин-3; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колоннестимулирующий фактор; NK – естественные киллеры (ЕК – клетки); ROS – активные формы кислорода.

ИФН типа II, связываясь с рецептором ИФН- γ (IFNGR), экспрессируемым на большом количестве различных клеток, приводит к активации JAK1 и JAK2 и дальнейшему фосфорилированию гомодимеров STAT1 и связыванию с активированными ИФН- γ сайтами (GASs) с последующей экспрессией генов [64]. Сигнальный путь может быть использован ИФН типа I (IFNAR), и поэтому существует большое перекрытие между генами, индуцированными типами I и II [91] (рис. 3).

Что же касается ИФН типа III, то передача его сигнала происходит через рецепторный комплекс (IFNLR1/IL10R β), который в основном экспрессируется на эпителиальных клетках желудочно-кишечного, мочеполового и респираторного тракта, на гепатоцитах и некоторых иммунных клетках, включая нейтрофилы и ДК [23] (см. рис. 3).

Современные возможности клинической лабораторной диагностики нарушений в системе интерферонов. Прямое определение уровня ИФН типа I в крови пациентов с применением традиционного иммуноферментного анализа представляется затруднительным, поскольку его физиологические концентрации очень низки. Были разработаны тест-системы, основанные на функциональном анализе клеточных культур: cytopathic protection assay [92], recombinant replicon assay [93], gene reporter assays [94]. Перечисленные мо-

лекулярно-биологические методики, как правило, непригодны для практического применения в медицине ввиду сложности и отсутствия стандартизации, поэтому главным направлением исследований активности сигнального пути ИФН типа I стала оценка РНК-экспрессии интерферон-индуцируемых генов (ИСГ): IFI27, IFI44, IFI44L, RSAD2, IFIT1, ISG15, SIGLEC1 и т.д. с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с образцами цельной крови пациентов с СКВ. Впервые повышение экспрессии ряда ИСГ было выявлено у пациентов с СКВ с помощью метода РНК-микрочипов [37]. Данный феномен получил название интерфероновой сигнатуры (IFN type I signature, ИФН «автограф»). В дальнейшем ряд исследований подтвердил устойчивое наличие характерного паттерна экспрессии ИСГ у больных СКВ, а также выявил его присутствие у пациентов с рядом других ревматических заболеваний (дерматомиозит, системная склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена). Несмотря на то, что профиль гиперэкспрессии ИСГ обладает определенной специфичностью при различных заболеваниях, по-видимому, можно выделить несколько «универсальных» генов, стабильно отражающих наличие активацию интерферонового сигнального каскада. После того, как удалось выделить наиболее информативные ИСГ, основными методами определения ИФН

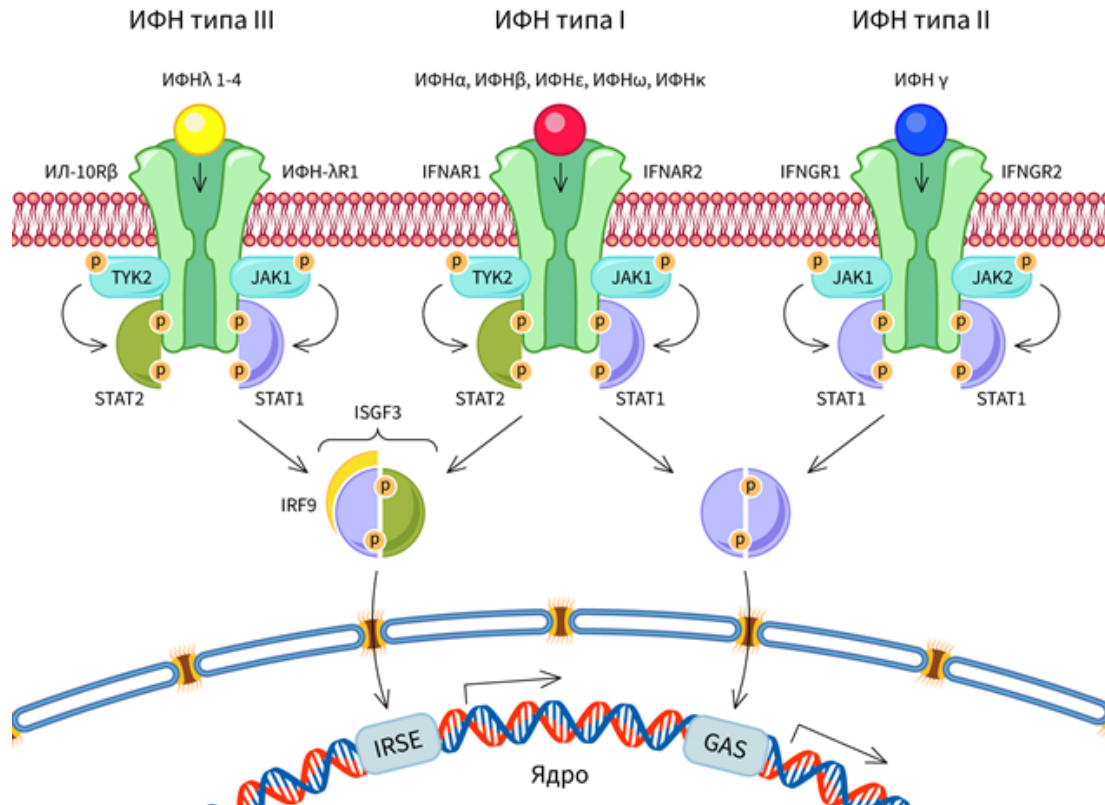


Рис. 3. Механизмы реализации сигналов и эффектов ИФН типа I, II, III [6]. ИЛ-10Rβ – рецептор интерлейкина 10β; ИФН-λR1 – рецептор ИФН-λ 1; IFNAR – рецептор ИФНα; IFNGR – рецептор ИФНγ; TYK – тирозин-киназа; JAK – янус-киназа; STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции; IRF9 – фактор регуляции ИФН 9; ISGF3 – интерферон-стимулируемый генный фактор 3; ISRE – элементы ИФН-стимулированного ответа; GAS – активированные ИФН-γ последовательности.

типа I стали количественная ПЦР в реальном времени (с предварительной обратной транскрипцией РНК) и, в меньшей степени, технология NanoString [95]. Последняя позволяет одновременно анализировать до нескольких сотен индивидуальных транскриптов, обладает большей степенью автоматизации процесса, но требует наличия специального оборудования.

Для оценки наличия ИФН «автографа» используется интерфероновый индекс (IFN score, ИФН-индекс). Он количественно оценивает изменение экспрессии исследуемых генов у пациентов в сравнении с здоровыми донорами. Обычно анализируется сумма стандартизованной экспрессии исследуемых генов и рассчитываются пороговые значения, превышение которых свидетельствует об активации сигнального пути ИФН типа I [95]. В России запатентована многопараметрическая диагностическая тест-система, которая может быть использована для определения уровней мРНК генов RIG1, IFIT1, IFIN1 человека в биологическом образце [96]. Однако вопрос о необходимом и достаточном наборе генов, необходимых для изучения в диагностике «интерферопатии» при разных заболеваниях, остается дискуссионным. Например, для диагностики врожденных моногенных интерферопатий типа I, окончательный диагноз ставится путем генетического секвенирования с выявлением причинных мутаций, в том числе, используя проведение секвенирования нового поколения (NGS) – таргетная панель с включением TMEM173, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A,

SAND1 и других генов или полноэкзомное секвенирование генома.

Оценка активности ИСГ является надежным, но достаточно сложным и трудоемким методом для клинической практики, более перспективным представляется выявление сывороточных биомаркеров, тесно ассоциирующихся с экспрессией ИСГ, которое менее трудоемко, а также легче поддается стандартизации [97].

Заключение. Исследования последних лет позволили добиться существенного прогресса в понимании ключевых молекулярно-генетических и клеточных механизмов иммунопатогенеза СКВ, совершенствования методов клинической лабораторной диагностики этого заболевания. Не вызывает сомнений тот факт, что стойкая гиперпродукция ИФН типа I играет ключевую роль в патогенезе данной патологии. У пациентов с СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями данная aberrантная секреция ИФН типа I запускается нуклеиновыми кислотами, содержащимися, в том числе и в составе иммунных комплексов и часто образующихся как побочный продукт дефицита клиренса апоптотических клеток или дисрегуляции функций нейтрофилов. Длительно существующая, повышенная продукция ИФН типа I оказывает негативное влияние на эффекторные функции как врожденного, так и адаптивного звеньев иммунной системы, следствием чего может являться потеря иммунологической толерантности, характерная для СКВ. Этот процесс вызывает выработку аутоантител и ИФН типа I в положительной петле аутоамплифи-

кации или порочном круге. В данном процессе задействовано несколько путей передачи сигнала, и вполне вероятно, что у различных пациентов могут быть выявлены нарушения на принципиально различных уровнях. Совершенствование методов клинической лабораторной диагностики и изучение механизмов, лежащих в основе продукции ИФН, позволит определить новые биологические молекулы для таргетной терапии, новые способы коррекции дисбаланса системы ИФН, а также, вероятно, может стать основой для стратификации пациентов с СКВ.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2-7, 9-18, 20-80, 82-91
с.м. REFERENCES)

1. Насонов Е.Л., Соловьёв С.К., Аршинов А.В. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60(4): 397-412. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-397-412.
8. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59(5): 537-46. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-537-546.
19. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(4): 452-61. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-46.
81. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Решетняк Т.М., Алексанкин А.П., Рубцов Ю.П. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61(5): 513-30. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-513-530.
96. Васин А.В., Плотнокова М.А., Клотченко С.А., Гюлиханова Н.Е., Ложков А.А. Многопараметрическая диагностическая тест-система для количественного определения уровня мРНК генов RIG-I, IFIT-1, IFIH-1 человека. Патент РФ № RU 2782428; 2022.
97. Авдеева А.С. Интерферонопатии типа I как один из механизмов развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (9): 527-34. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-527-534.
- analysis framework for blood genomics studies: application to systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2008; 29(1): 150-64. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.012.
8. Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Popkova T.V. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021; 59(5): 537-46. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-537-546. (in Russian)
9. Petri M., Fu W., Ranger A., Allaire N., Cullen P. et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med. Genomics*. 2019; 12(1): 4. DOI: 10.1186/s12920-018-0468-1.
10. Eloranta M.L., Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2016; 94(10): 1103-10. DOI: 10.1007/s00109-016-1421-4.
11. Nocturne G., Mariette X. Interferon signature in systemic autoimmune diseases: what does it mean? *RMD Open*. 2022; 8(2): e002687. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002687.
12. Barber M.R.W., Drenkard C., Falasinnu T., Hoi A., Mak A. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17(9): 515-32. DOI: 10.1038/s41584-021-00668-1.
13. Theofilopoulos A.N., Baccala R., Beutler B., Kono D.H. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2005; 23: 307-36. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115843.
14. Crow M.K. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J. Immunol.* 2014; 192(12): 5459-68. DOI: 10.4049/jimmunol.1002795.
15. Luo S., Wang Y., Zhao M., Lu Q. The important roles of type I interferon and interferon-inducible genes in systemic lupus erythematosus. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 40: 542-9. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.10.012.
16. Moulton V.R., Suarez-Fueyo A., Meidan E., Li H., Tsokos G.C. et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: A cellular perspective. *Trends Mol. Med.* 2017; 23(7): 615-35. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.05.006.
17. Gresser I. Biologic effects of interferons. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95(6 Suppl.): 66S-71S. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12874776.
18. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 4(1): 36-49. DOI: 10.1038/nri3581.
19. Nasonov E.L., Avdeeva A.S. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; 57(4): 452-61. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-46. (in Russian)
20. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*. 2019; 50(4): 907-23. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.025.
21. Lee A.J., Ashkar A.A. The Dual nature of type I and type II interferons. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2061. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02061.
22. Turnier J.L., Kahlenberg J.M. The Role of cutaneous type I IFNs in autoimmune and autoinflammatory diseases. *J. Immunol.* 2020; 205(11): 2941-50. DOI: 10.4049/jimmunol.2000596.
23. Andreakos E., Zanoni I., Galani I.E. Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. *Curr. Opin. Immunol.* 2019; 56: 67-75. DOI: 10.1016/j.coi.2018.10.007.
24. Barrat F.J., Crow M.K., Ivashkiv L.B. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat. Immunol.* 2019; 20(12): 1574-83. DOI: 10.1038/s41590-019-0466-2.
25. Eloranta M.L., Alm G.V., Rönnblom L. Disease mechanisms in rheumatology-tools and pathways: plasmacytoid dendritic cells and their role in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(4): 853-63. DOI: 10.1002/art.37821.
26. Rönnblom L., Alm G.V. A pivotal role for the natural interferon alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in the pathogenesis of lupus. *J. Exp. Med.* 2001; 194(12): F59-F63. DOI: 10.1084/jem.194.12.f59.
27. Steinberg A.D., Baron S., Talal N. The pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice, I. Induction of antinuclear acid antibodies by polyinosinic-polycytidylic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1969; 63(4): 1102-7. DOI: 10.1073/pnas.63.4.1102.
28. Hooks J.J., Moutsopoulos H.M., Geis S.A., Stahl N.I., Decker J.L. et al. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301(1): 5-8. DOI: 10.1056/NEJM197907053010102.
29. Preble O.T., Black R.J., Friedman R.M., Klippel J.H., Vilcek J. Sys-

REFERENCES

1. Nasonov E.L., Solov'yov S.K., Arshinov A.V. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022; 60(4): 397-412. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-397-412.
2. Kaul A., Gordon C., Crow M.K., Touma Z., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16039. DOI: 10.1038/nrdp.2016.39.
3. Leffers H.C.B., Lange T., Collins C., Ulf-Møller C.J., Jacobsen S. The study of interactions between genome and exposome in the development of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2019; 18(4): 382-92. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.11.005.
4. Tsokos G.C. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat. Immunol.* 2020; 21(6): 605-14. DOI: 10.1038/s41590-020-0677-6.
5. Ambrose N., Morgan T.A., Galloway J., Ionnoo Y., Beresford M.W. et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016; 25(14): 1542-50. DOI: 10.1177/0961203316644333.
6. Rönnblom L., Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci. Med.* 2019; 6(1): e000270. DOI: 10.1136/lupus-2018-000270.
7. Chaussabel D., Quinn C., Shen J., Patel P., Glaser C. et al. A modular

- temic lupus erythematosus: presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon. *Science*. 1982; 216(4544): 429-31. DOI: 10.1126/science.6176024.
30. Grimley P.M., Davis G.L., Kang Y.H., Dooley J.S., Strohmaier J. et al. Tubuloreticular inclusions in peripheral blood mononuclear cells related to systemic therapy with alpha-interferon. *Lab. Invest.* 1985; 52(6): 638-49.
31. Rönnblom L.E., Alm G.V., Oberg K.E. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J. Intern Med.* 1990; 227(3): 207-10. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00144.x.
32. Tahara H., Kojima A., Hirokawa T., Oyama T., Naganuma A. et al. Systemic sclerosis after interferon alphacon-1 therapy for hepatitis C. *Intern. Med.* 2007; 46(8): 473-6. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6328.
33. Blanco P., Palucka A.K., Gill M., Pascual V., Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*. 2001; 294(5546): 1540-3. DOI: 10.1126/science.1064890.
34. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S. et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2000; 18: 767-811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767.
35. Steinman R.M., Hawiger D., Nussenzweig M.C. Tolerogenic dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 685-711. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141040.
36. Siegal F.P., Kadowaki N., Shodell M., Fitzgerald-Bocarsly P.A., Shah K., Ho S. et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*. 1999; 284(5421): 1835-7. DOI: 10.1126/science.284.5421.1835.
37. Bennett L., Palucka A.K., Arce E., Cantrell V., Borvak J., Banchereau J., Pascual V. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J. Exp. Med.* 2003; 197(6): 711-23. DOI: 10.1084/jem.20021553.
38. Baechler E.C., Batliwalla Rees F.M., Karypis G., Gaffney P.M., Ortmann W.A. et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003; 100(5): 2610-5. DOI: 10.1073/pnas.0337679100.
39. Crow M.K., Kirou K.A., Wohlgemuth J. Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE. *Autoimmunity*. 2003; 36(8): 481-90. DOI: 10.1080/08916930310001625952.
40. Han G.M., Chen S.L., Shen N., Ye S., Bao C.D., Gu Y.Y. Analysis of gene expression profiles in human systemic lupus erythematosus using oligonucleotide microarray. *Genes Immun.* 2003; 4(3): 177-86. DOI: 10.1038/sj.gene.6363966.
41. Saulescu I., Ionescu R., Opris-Belinski D. Interferon in systemic lupus erythematosus-A halfway between monogenic autoinflammatory and autoimmune disease. *Heliyon*. 2022; 8(11): e11741. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11741.
42. Chasset F., Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2018; 17(1): 44-52. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.009.
43. Wardowska A. The epigenetic face of lupus: Focus on antigen-presenting cells. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 81: 106262. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106262.
44. Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function. *Immunity*. 2019; 50(1): 37-50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027.
45. Rönnblom L., Alm G.V. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon system. *Arthritis Res. Ther.* 2003; 5(2): 68-75. DOI: 10.1186/ar625.
46. Rowland S.L., Riggs J.M., Gilfillan S., Bugatti M., Vermi W. et al. Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. *J. Exp. Med.* 2014; 211(10): 1977-91. DOI: 10.1084/jem.20132620.
47. Baccala R., Gonzalez-Quintal R., Blasius A.L., Rimann I., Ozato K. et al. Essential requirement for IRF8 and SLC15A4 implicates plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2013; 110(8): 2940-5. DOI: 10.1073/pnas.1222798110.
48. Sisirak V., Ganguly D., Lewis K.L., Couillault C., Tanaka L. et al. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 2014; 211(10):1969-76. DOI: 10.1084/jem.20132522.
49. Thanarajasingam U., Muppurala A.N., Jensen M.A., Ghodke-Puranik Y., Dorschner J.M. et al. Type I interferon predicts an alternate immune system phenotype in systemic lupus erythematosus. *ACR Open Rheumatol.* 2019; 1(8): 499-506. DOI: 10.1002/acr2.11073.
50. Der E., Suryawanshi H., Morozov P., Kustagi M., Goilav B. et al. Accelerating medicines partnership rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus (AMP RA/SLE) Consortium. Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways. *Nat. Immunol.* 2019; 20(7): 915-27. DOI: 10.1038/s41590-019-0386-1.
51. Infante B., Mercuri S., Dello Strologo A., Franzin R., Catalano V. et al. Unraveling the Link between interferon- α and systemic lupus erythematosus: from the molecular mechanisms to target therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(24): 15998. DOI: 10.3390/ijms232415998.
52. Blomberg S., Eloranta M.L., Cederblad B., Nordlin K., Alm G.V., Rönnblom L. Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001; 10(7): 484-90. DOI: 10.1191/096120301678416042.
53. Farkas L., Beiske K., Lund-Johansen F., Brandtzaeg P., Jahnsen F.L. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- α /beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(1): 237-43. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)61689-6.
54. Fiore N., Castellano G., Blasi A., Capobianco C., Loverre A. et al. Immature myeloid and plasmacytoid dendritic cells infiltrate renal tubulointerstitium in patients with lupus nephritis. *Mol. Immunol.* 2008; 45(1): 259-65. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.04.029.
55. Furie R, Werth VP, Merola JF, Stevenson L, Reynolds TL, et al. Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(3): 1359-71. DOI: 10.1172/JCI124466.
56. Kumaran Satyanarayanan S., El Kebir D., Soboh S., Butenko S., Sekheri M. et al. IFN- β is a macrophage-derived effector cytokine facilitating the resolution of bacterial inflammation. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 3471. DOI: 10.1038/s41467-019-10903-9.
57. Sarkar M.K., Hile G.A., Tsoi L.C., Xing X., Liu J. et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(11): 1653-64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213197.
58. Zahn S., Rehkämper C., Kümmerer B.M., Ferring-Schmidt S., Bieber T. et al. Evidence for a pathophysiological role of keratinocyte-derived type III interferon (IFN λ) in cutaneous lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(1): 133-40. DOI: 10.1038/jid.2010.244.
59. Der E., Ranabothu S., Suryawanshi H., Akat K.M., Clancy R. et al. Single cell RNA sequencing to dissect the molecular heterogeneity in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2017; 2(9): e93009. DOI: 10.1172/jci.insight.93009.
60. Hervier B., Beziat V., Haroche J., Mathian A., Lebon P. et al. Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon- γ production in patients with active disease. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(6): 1698-706. DOI: 10.1002/art.30313.
61. Porat A., Giat E., Kowal C., He M., Son M. et al. DNA-mediated interferon signature induction by SLE serum occurs in monocytes through two pathways: A mechanism to inhibit both pathways. *Front Immunol.* 2018; 9: 2824. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02824.
62. Palanichamy A., Bauer J.W., Yalavarthi S., Meednu N., Barnard J. et al. Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2014; 192(3): 906-18. DOI: 10.4049/jimmunol.1302112.
63. Psarras A., Wittmann M., Vital E.M. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022; 18(10): 575-90. DOI: 10.1038/s41584-022-00826-z.
64. Plataniias L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5(5): 375-86. DOI: 10.1038/nri1604.
65. Gürtler C., Bowie A.G. Innate immune detection of microbial nucleic acids. *Trends Microbiol.* 2013; 21(8): 413-20. DOI: 10.1016/j.tim.2013.04.004.
66. Barrat F.J., Elkon K.B., Fitzgerald K.A. Importance of nucleic acid recognition in inflammation and autoimmunity. *Annu. Rev. Med.* 2016; 67: 323-36. DOI: 10.1146/annurev-med-052814-023338.
67. Di Donato G., d'Angelo D.M., Breda L., Chiarelli F. Monogenic Auto-inflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12): 6360. DOI: 10.3390/ijms22126360.
68. Frizinsky S., Haj-Yahia S., Machnes Maayan D., Lifshitz Y, Maoz-Segal R, et al. The innate immune perspective of autoimmune and autoinflammatory conditions. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(Suppl. 6):

- vi1-vi8. DOI: 10.1093/rheumatology/kez387.
69. Christensen S.R., Shupe J., Nickerson K., Kashgarian M., Flavell R.A., Shlomchik M.J. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity*. 2006; 25(3): 417-28. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.07.013.
70. Kono D.H., Baccala R., Theofilopoulos A.N. TLRs and interferons: a central paradigm in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2013; 25(6): 720-7. DOI: 10.1016/j.coi.2013.10.006.
71. García-Ortiz H., Velázquez-Cruz R., Espinosa-Rosales F., Jiménez-Morales S., Baca V., Orozco L. Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(10): 1861-5. DOI: 10.1136/ard.2009.124313.
72. Tilstra J.S., John S., Gordon R.A., Leibler C., Kashgarian M, et al. B cell-intrinsic TLR9 expression is protective in murine lupus. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(6): 3172-87. DOI: 10.1172/JCI132328.
73. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Cell Death. Differ.* 2006; 13(5): 816-25. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401850.
74. Wahadat M.J., Bodewes I.L.A., Maria N.I., van Helden-Meeuwesen C.G., van Dijk-Hummelman A. et al. Type I IFN signature in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a conspiracy of DNA- and RNA-sensing receptors? *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20(1): 4. DOI: 10.1186/s13075-017-1501-z.
75. Ramaswamy M., Tummala R., Streicher K., Nogueira da Costa A., Brohawn P.Z. The pathogenesis, molecular mechanisms, and therapeutic potential of the interferon pathway in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(20): 11286. DOI: 10.3390/ijms222011286.
76. Canesso M.C.C., Lemos L., Neves T.C., Marim F.M., Castro T.B.R. et al. The cytosolic sensor STING is required for intestinal homeostasis and control of inflammation. *Mucosal. Immunol.* 2018; 11(3): 820-34. DOI: 10.1038/mi.2017.88.
77. Manfredo Vieira S., Hiltensperger M., Kumar V., Zegarra-Ruiz D., Dehner C. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 2018; 359(6380): 1156-61. DOI: 10.1126/science.aar7201.
78. Vallin H., Blomberg S., Alm G.V., Cederblad B., Rönnblom L. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a circulating inducer of interferon-alpha (IFN-alpha) production acting on leucocytes resembling immature dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 115(1): 196-202. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.00772.x.
79. Båve U., Alm G.V., Rönnblom L. The combination of apoptotic U937 cells and lupus IgG is a potent IFN-alpha inducer. *J. Immunol.* 2000; 165(6): 3519-26. DOI: 10.4049/jimmunol.165.6.3519.
80. Lövgren T., Eloranta M.L., Båve U., Alm G.V., Rönnblom L. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(6): 1861-72. DOI: 10.1002/art.20254.
81. Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Reshetnyak T.M., Aleksankin A.P., Rubtsov Yu.P. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023; 61(5): 513-30. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-513-530. (in Russian)
82. Lande R., Ganguly D., Facchinetti V., Frasca L., Conrad C. et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(73): 73ra19. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001180.
83. Garcia-Romo G.S., Caielli S., Vega B., Connolly J., Allantaz F. et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(73): 73ra20. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001201.
84. Hancks D.C., Kazazian H.H. Jr. Roles for retrotransposon insertions in human disease. *Mob. DNA*. 2016; 7: 9. DOI: 10.1186/s13100-016-0065-9.
85. Mavragani C.P., Sagalovskiy I., Guo Q., Nezos A., Kapsogeorgou E.K. et al. Expression of Long Interspersed Nuclear Element 1 Retroelements and Induction of Type I Interferon in Patients With Systemic Autoimmune Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(11): 2686-96. DOI: 10.1002/art.39795.
86. Okuya K., Tamura Y., Saito K., Kutomi G., Torigoe T., Hirata K., Sato N. Spatiotemporal regulation of heat shock protein 90-chaperoned self-DNA and CpG-oligodeoxynucleotide for type I IFN induction via targeting to static early endosome. *J. Immunol.* 2010; 184(12): 7092-9. DOI: 10.4049/jimmunol.1000490.
87. Tanaka A., Ito T., Kibata K., Inagaki-Katashiba N., Amuro H. et al. Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- α and may predict disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019; 28(9): 1120-7. DOI: 10.1177/0961203319862865.
88. Hile G.A., Gudjonsson J.E., Kahlenberg J.M. The influence of interferon on healthy and diseased skin. *Cytokine*. 2020; 132: 154605. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.11.022.
89. Leffler J., Ciacma K., Gullstrand B., Bengtsson A.A., Martin M., Blom A.M. A subset of patients with systemic lupus erythematosus fails to degrade DNA from multiple clinically relevant sources. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17(1): 205. DOI: 10.1186/s13075-015-0726-y.
90. Stanifer M.L., Pervolaraki K., Boulant S. Differential regulation of type I and type III interferon signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(6): 1445. DOI: 10.3390/ijms20061445.
91. Hertzog P., Forster S., Samarajiva S. Systems biology of interferon responses. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31(1): 5-11. DOI: 10.1089/jir.2010.0126.
92. Kuri T., Habjan M., Penski N., Weber F. Species-independent bioassay for sensitive quantification of antiviral type I interferons. *Virology*. 2010; 7: 50. DOI: 10.1186/1743-422X-7-50.
93. Widman D.G. Bioassay for the measurement of type-I interferon activity. *Methods Mol. Biol.* 2013; 1031: 91-6. DOI: 10.1007/978-1-62703-481-4_11.
94. Rees P.A., Lowy R.J. Measuring type I interferon using reporter gene assays based on readily available cell lines. *J. Immunol. Methods*. 2018; 461: 63-72. DOI: 10.1016/j.jim.2018.06.007.
95. Pescarmona R., Belot A., Villard M., Besson L., Lopez J. et al. Comparison of RT-qPCR and Nanostring in the measurement of blood interferon response for the diagnosis of type I interferonopathies. *Cytokine*. 2019; 113: 446-452. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.10.023.
96. Vasin A.V., Plotnikova M. A., Klotchenko S.A., Lozhkov A.A., Giulikhandanova N.E. Multiparametric diagnostic test system for quantitative determination of mRNA level of human RIG-1, IFIT-1, IFIH-1 genes. Patent RF № RU 2782428; 2022. (in Russian)
97. Avdeeva A.S. Type I interferonopathy as one of the mechanisms of the development systemic autoimmune rheumatic diseases (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (9): 527-34. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-527-534. (in Russian)