

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ИФН-СТИМУЛИРОВАННЫХ ГЕНОВ КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Т. О. Наконечная¹, И. А. Шагина^{2,3}, М. Ю. Мышкин^{2,3}, З. Ю. Мутвина⁴, Е. В. Рязанцева⁴, Д. М. Чудаков^{1,2}, М. А. Турчанинова^{2,3}, О. В. Британова^{2,3}✉

¹ Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

³ ООО МайЛаборатория, Москва, Россия

⁴ Отделение ревматологии Городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением соединительной ткани и поражением различных органов, включая суставы, кожу, почки и сердце. Заболевание демонстрирует значительную гендерную предрасположенность, чаще встречается у женщин. В основе патогенеза СКВ лежит нарушение иммунологической толерантности, сопровождающееся активацией В-лимфоцитов и продукцией аутоантител. Достижения последних лет в фундаментальных исследованиях значительно углубили понимание иммунопатогенетических механизмов СКВ, что обосновывает применение новых фармакотерапевтических подходов, в том числе использование биологических препаратов, направленных на блокировку активности интерферона (ИФН) типа I или его рецепторов. В статье рассмотрены молекулярные механизмы активации интерфероновой реакции при СКВ, современные методы диагностики интерфероновой сигнатуры и новые подходы к лечению, направленные на блокировку интерфероновой реакции. Обсуждается возможная роль интерфероновой сигнатуры для стратификации пациентов с СКВ. Стратификация позволит более точно подбирать терапевтические схемы, учитывая индивидуальные особенности иммунного ответа каждого пациента. Такой подход может повысить эффективность лечения, снизить вероятность развития побочных эффектов и улучшить прогноз для пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, интерфероновая сигнатура, анифролумаб

Финансирование: исследование выполнено на средства гранта Правительства Москвы (НИР № 2412-63/22-1 НИР от 13.05.2022), спонсор — АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

Вклад авторов: М. Ю. Мышкин — анализ литературы; З. Ю. Мутвина, И. А. Шагина — сбор данных в сфере ревматологии и медицины; Д. М. Чудаков — концепция, М. А. Турчанинова — анализ и интерпретация данных; О. В. Британова, Т. О. Наконечная — анализ литературы и подготовка рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Владимировна Британова
ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, 117997, г. Москва, Россия; olbritan@gmail.com

Статья получена: 24.06.2024 **Статья принята к печати:** 28.06.2024 **Опубликована онлайн:** 30.06.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.027

INTERFERON SIGNATURE IN THE DEVELOPMENT OF SLE: MOLECULAR MECHANISMS, APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Nakonechnaya TO¹, Shagina IA^{2,3}, Myshkin MYu^{2,3}, Mutovina ZYu⁴, Ryazantseva EV⁴, Chudakov DM^{1,2}, Turchaninova MA^{2,3}, Britanova OV^{2,3}✉

¹ Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ LLC MiLaboratory, Moscow, Russia

⁴ Department of Rheumatology, City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Health, Moscow, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by inflammation of connective tissue and damage to various organs, including joints, skin, kidneys and heart. The disease has a significant gender predisposition and is more common in women. The pathogenesis of SLE is based on a violation of immunological tolerance, accompanied by activation of B lymphocytes and the production of autoantibodies. Recent advances in basic research have significantly deepened the understanding of the immunopathogenetic mechanisms of SLE, which justifies the use of new pharmacotherapeutic approaches. These approaches involve the use of biological drugs aimed at blocking the activity of type I interferon (IFN) or its receptors. The article discusses the molecular mechanisms of activation of the interferon response in SLE, modern methods for diagnosing the interferon signature, and new approaches to treatment aimed at blocking the interferon pathway. The possible role of the interferon signature in the stratification of SLE patients is also discussed. Such stratification will make it possible to more effectively select treatment regimens taking into account the individual characteristics of the immune response of each patient. This may increase the effectiveness of treatment, reduce the likelihood of side effects and improve the prognosis for patients with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, interferon signature, anifrolumab

Financing: the study was supported by a grant from the Moscow Government (NIP No. 2412-63/22-1 dated May 13, 2022), sponsored by the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare.

Author contribution: Myshkin MYu — literature analysis; Mutovina ZYu, Shagina IA — data collection in the field of rheumatology and medicine; Chudakov DM — concept, Turchaninova MA — analysis and interpretation of scientific data; Ryazantseva EV, Kazhdan MA — manuscript proofreading, Britanova OV, Nakonechnaya TO — literature analysis and manuscript preparation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga V. Britanova.
Miklouho-Maklaya, s. 16/10, 117997, Moscow, Russia; olbritan@gmail.com

Received: 24.06.2024 **Accepted:** 28.06.2024 **Published online:** 30.06.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.027

Эпидемиологическая актуальность

Заболеваемость СКВ варьирует от 4 до 250 случаев на 100 000 населения, отмечается значительная зависимость

заболеваемости от региона, этнического состава населения, пола и возраста [1, 23].

Риск заболевания СКВ у женщин выше, чем у мужчин, в 8–10 раз, у женщин риск более высокий в репродуктивном

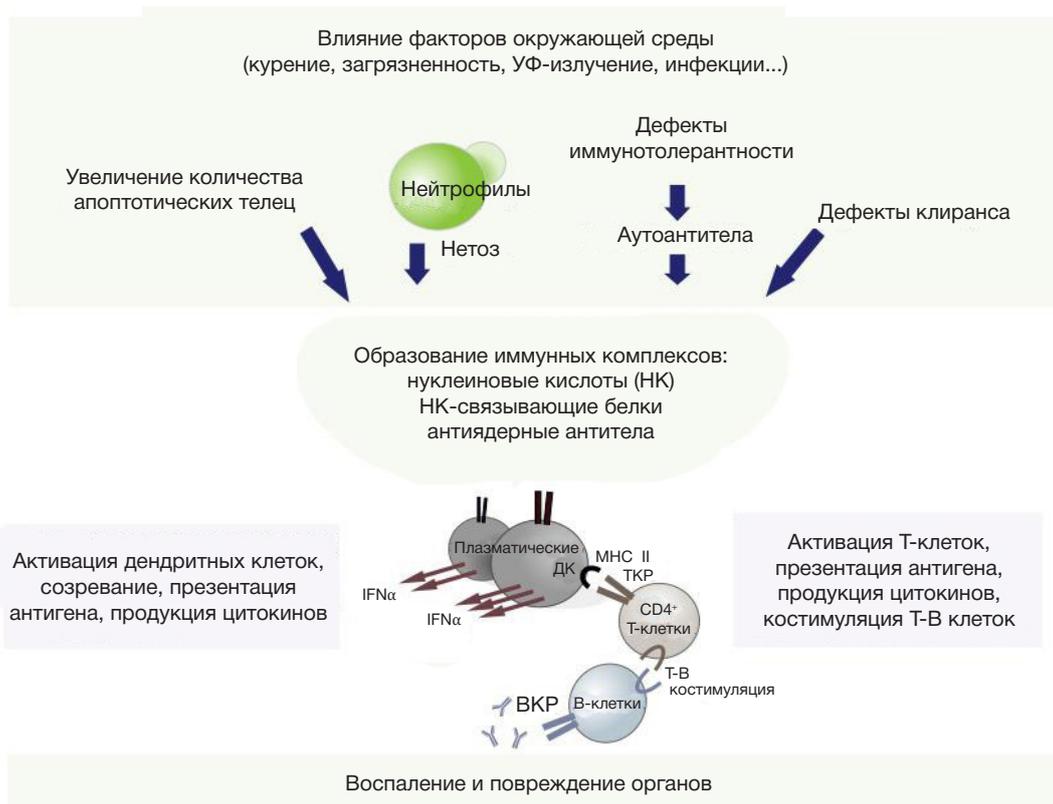


Рис. 1. Схема развития системной красной волчанки

возрасте 16–25 лет, при этом активность СКВ повышается во время беременности и в послеродовом периоде [1–3].

Смертность при СКВ в 4–5 раза выше, чем у популяции в целом, основными причинами смерти пациентов с СКВ выступают инфекции (30%), нервно-психические нарушения (15%), почечная недостаточность (14%) и сердечно-легочное поражение (8%) [1].

Краткий обзор заболевания

Системная красная волчанка (СКВ) — это аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система человека воспринимает клетки соединительной ткани хозяина как чужеродные [4]. Центральным механизмом иммунопатологии СКВ — нарушение иммунологической толерантности, приводящей к неконтролируемой активации В-клеточного иммунного ответа, развитие которой определяется комбинацией генетической и эпигенетической предрасположенности, факторов внешней среды (ультрафиолетовое облучение, вирусные инфекции и др.) и кишечного дисбиоза [5]. Дендритные клетки играют центральную роль в выработке интерферона I типа и влияют на клиренс и чувствительность нуклеиновых кислот (НК) и иммунных комплексов, известных аутоантигенов при волчанке (рис. 1). Фактически, эндогенные и внешние нуклеиновые кислоты являются основным антигенным стимулом при волчанке. Аутоантитела, нацеленные на антигены, связанные с нуклеиновыми кислотами, являются одним из отличительных признаков заболевания. Апоптоз и нетоз (NET) могут быть основным источником таких антигенов. Избыточная и нарушенная деградация NET связана с тяжестью волчанки, волчаночным нефритом, антителами против дцДНК и потреблением комплемента.

Стратегической целью лечения СКВ является достижение состояния ремиссии или низкой активности [6–8].

Несмотря на увеличение продолжительности жизни пациентов с СКВ, связанной в первую очередь с совершенствованием тактики применения глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессивных препаратов, частота летальных исходов остается высокой, а адекватный контроль активности заболевания достигается не более чем у половины пациентов [9]. Прогресс фундаментальных исследований, способствующий лучшему пониманию механизмов патогенеза СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки широкого спектра новых подходов к фармакотерапии СКВ [8, 10, 11].

Диагностика СКВ

В клинической практике для диагностики СКВ оцениваются клинические жалобы и проявления в совокупности с гематологическими и иммунологическими нарушениями [12].

В 2012 г. были разработаны диагностические критерии SLICC/ACR для СКВ: диагноз считается установленным при наличии четырех критериев, из которых один критерий должен быть обязательно клиническим и один — иммунологическим.

Для классификации СКВ используют критерии EULAR/ACR (2019 г.) [13], чувствительность и специфичность которых к СКВ составляет 96,1% на 93,4% [14].

Участие Т- и В-лимфоцитов в патогенезе СКВ

Причины, вызывающие СКВ у взрослых, могут быть различными, в том числе генетические, гормональный сбой, перенесенная инфекция и влияние факторов окружающей среды. Часто при СКВ наблюдается повышенная циркуляция апоптотических телец, образующихся после клеточной гибели. Поглощение телец дендритными

или В-клетками может приводить к представлению аутоантигенов на их поверхности в комплексе МНС класса II, что в результате вызывает нарушение толерантности Т-клеток и усиливает воспаление.

В исследовании с участием 41 пациента с активной формой СКВ и 101 здорового донора было показано, что при СКВ значительно повышена доля Т-клеток как CD4⁺CD28⁻, так и CD8⁺CD38⁺HLADR⁺, обладающих эффекторной активностью [15]. Наблюдается сдвиг в сторону Th17-воспалительного ответа [16] с понижением доли Treg [16, 17].

В мононуклеарной фракции крови обнаруживается повышенный уровень экспрессии интерферон-индуцированных генов или интерфероновой «сигнатуры» I типа, что подтверждает ключевую роль врожденной иммунной системы в патогенезе СКВ [18, 19]. По некоторым данным, повышенная интерфероновая (ИФН) сигнатура типа I обнаруживается примерно у 75% взрослых пациентов и 90% педиатрических пациентов [20].

Роль интерферонов в развитии заболевания

В последнее время особое внимание при развитии СКВ уделяется нарушениям регуляции продукции интерферонов [12, 21, 22].

Интерферон — это цитокин, вырабатываемый в нормальных условиях в ответ на вирусную инфекцию и обладающий различными эффектами, такими как регулирование иммунитета, противовирусная и противоопухолевая активность. В зависимости от последовательности первичного белка, родственного рецептора, локуса гена и типа клеток, ответственных за его продукцию, ИФН в основном подразделяются на три типа:

- ИФН типа I (ИФН-α и ИФН-β, -ε, -κ и -ω);
- ИФН типа II (ИФН-γ);
- ИФН типа III (ИФН-λ).

Многие исследования показали доминирование ИФН-α при СКВ, но есть данные, что сигнатура ИФН-γ может возникать на ранних стадиях СКВ и играть важную роль в развитии волчаночного нефрита (ВН) [23], и в целом уровень ИФН-γ в сыворотке больных СКВ выше, чем у здоровых лиц [24, 25], а в организме происходит аномальное накопление ИФН-γ задолго до диагностики СКВ и до появления аутоантител и ИФН-α.

Также показано, что уровни ИФН-γ и связанных с ним генов тесно связаны с активацией ИФН типа I у пациентов с СКВ [26, 27].

ИФН-γ представляет собой плейотропный ИФН типа II, который в основном продуцируется эффекторными Th1 CD4⁺-Т-клетками, цитотоксическими CD8⁺-Т-клетками и NK-клетками и в меньшей степени другими типами клеток, такими как дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-клетки [28]. ИФН-γ связывается с рецептором ИФН-γ (ИФНГ-R), который экспрессируется на большинстве клеток и активирует янус-киназу 1 (JAK1) и JAK2 по каноническому пути, что приводит к фосфорилированию гомодимеров STAT1 и связыванию с сайтом активации ИФН-γ (GAS) с последующей транскрипцией гена [29]. Кроме того, ИФН-γ также может играть роль в передаче сигнала неканоническими путями. Существует значительное перекрытие (перекрестные помехи) между индуцируемыми генами типа I и типа II, и сигнальные пути могут быть общими между ними. Каждый тип интерферона индуцирует выработку другого, что в

конечном счете приводит к стимуляции с обеих сторон и смешанной сигнатуре [29].

ИФН-α представляют собой плейотропные цитокины, относящиеся к ИФН типа I, широко используемые при лечении пациентов с некоторыми видами рака и вирусными заболеваниями. ИФН-α может влиять на функции опухолевых клеток посредством нескольких механизмов. Кроме того, эти цитокины могут способствовать дифференцировке и активности иммунных клеток хозяина.

ИФН типа I имеет критическое значение для организма. В регуляции сигнатуры ИФН типа I принимают участие не менее чем 10% генов организма человека, экспрессия которых зависит от типа клеток, распределения клеточных рецепторов и характера активационных стимулов [30]. В то время как на фоне вирусных инфекций контролируемый синтез ИФН типа I участвует в поддержании иммунного гомеостаза через индукцию дифференцировки В-клеток в плазматические клетки, синтезирующих антивирусные антитела и генерацию В-регуляторных клеток, при СКВ отмечается перманентная гиперпродукция ИФН типа I.

Плазмацитоидные дендритные клетки (пДК) находятся в центре внимания при СКВ [31]. Хотя практически все ядродержащие клетки обладают способностью синтезировать и активироваться под действием ИФН типа I, его основным источником являются именно пДК, которые генерируют его в 1000 раз сильнее, чем другие клетки. Каждая пДК может продуцировать до 10⁹ молекул ИФН-α за 12 ч. Эта поразительная особенность, наряду с перекосом ИФН I типа крови в сторону ИФН-α по сравнению с ИФН-β при СКВ, что подтверждает пДК как основные клеточные источники ИФН-α при СКВ. Соответственно, было показано, что дефицит пДК улучшает протекание заболевания на мышиных моделях [32, 33]. Хотя другие типы клеток, включая макрофаги и фибробласты, также являются источником ИФН I типа, эти клетки преимущественно синтезируют ИФН-β. Однако выделение ИФН-α-продуцирующих пДК из крови и тканей пациентов с СКВ остается сложной задачей.

Ведущий механизм активации синтеза ИФН типа I при СКВ связан с нарушением клиренса нуклеиновых кислот (НК).

Продукция ИФН типа I в основном запускается активацией рецепторов, связывающихся с НК, которые высвобождаются из подвергнутых апоптозу и нетозу (NET) клеток. Группа НК-связывающих рецепторов включает эндосомальные toll-подобные рецепторы (TLR) 3, 4, 7 и 9, цитозольную сенсорную циклическую GMP-AMP-синтазу (сGAS) и РНК-сенсорные RIG-I-подобные рецепторы (RLR)-MAVS34. В нормальных условиях эти пути детекции НК подлежат строгой регуляции и необходимы для формирования соответствующего противовирусного ответа [34, 35], однако у многих больных СКВ наблюдается хроническая гиперактивность этих путей. НК и сами по себе могут вызывать продукцию ИФН, а могут включаться в так называемые «интерфероногенные» иммунные комплексы (ИК). Интерфероногенные ИК — это комплексы, состоящие из НК, НК-связывающих белков и антиядерных антител.

Нарушению клиренса и образованию комплексов способствует как усиление NETs, весьма характерное для СКВ, так и ослабление функции внеклеточной ДНКазы I. В свою очередь НК и ИК, связываясь с TLR7 и TLR9, локализованными в эндосомах пДК, индуцируют синтез ИФН типа I (рис. 2). Роль TLR7 при СКВ хорошо известна, поскольку его сверхэкспрессия связана с тяжелой формой волчанки у мышей, а ингибирование TLR7 является защитным [36].

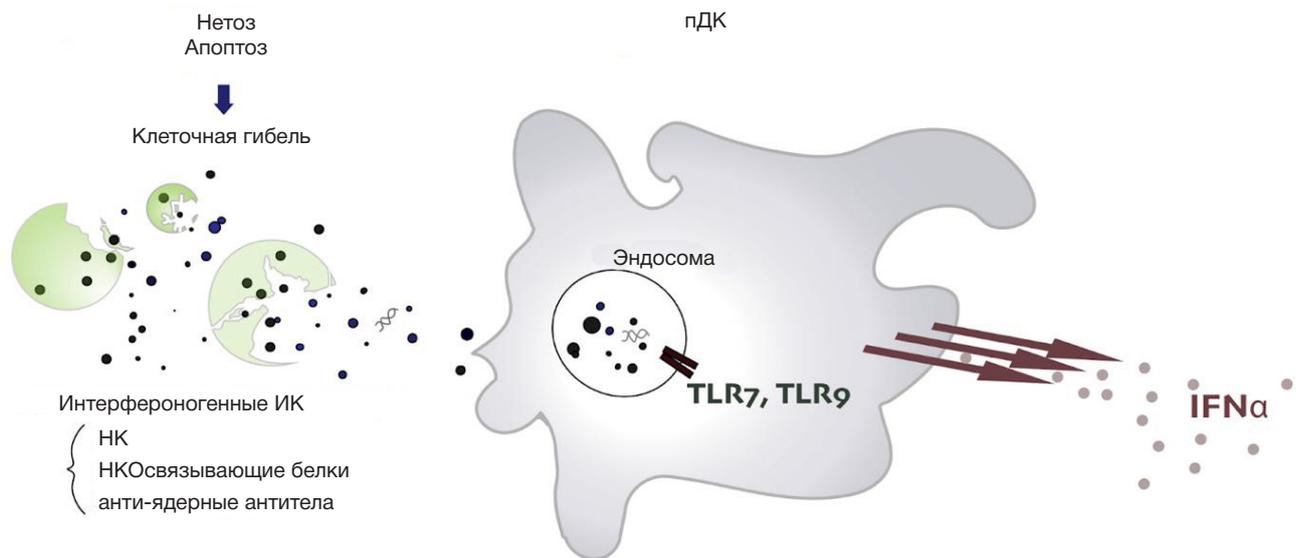


Рис. 2. Схема выработки интерферона типа I

В качестве дополнительных стимулов для синтеза ИФН типа I выступают митохондриальная ДНК, комплекс, состоящий из катионного антимикробного пептида LL37 и ДНК, и белок HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1).

Исследование интерферонов и интерфероновых сигнатур в клинике

Разработаны высокочувствительные методы определения самого ИФН-α в сыворотке крови, результаты которого в целом коррелируют с параметрами экспрессии генов ИФН типа I [34, 37].

В клинических исследованиях оценка гиперпродукции ИФН типа I основывается на анализе интерфероновой сигнатуры [38] по экспрессии определенного спектра генов (IFI27, IFI44, IFI44L, RSAD2 и др.) с использованием ПЦР в реальном времени. Среди других распространенных подходов измерения интерфероновой сигнатуры можно отметить технологии микрочипов и высокочувствительной системы NanoString с использованием зондов, что позволяет провести анализ десятков генов [39].

Так как гиперактивация сигнальной системы ИФН типа I является показателем не только СКВ, ведутся разработки оценки ИФН сигнатуры и в РФ [40–42].

Запатентована многопараметрическая диагностическая тест-система, которая может быть использована для количественного определения уровня экспрессии генов RIG-1, IFIT-1, IFIH-1 человека в биологическом образце [43].

Остается нерешенным вопрос о необходимом и достаточном наборе генов, уровень экспрессии которых стоит оценивать, а также унифицированный способ подсчета интерферонового индекса.

Следует подчеркнуть, что результаты методов определения интерфероновой сигнатуры зависят от композиции исследуемых клеток (цельная кровь, отдельные клеточные популяции) и числа исследуемых генов ИФН типа I. Кроме того, отмечается значительный перекрест экспрессии генов, индуцируемых ИФН типа I, II и III.

Имеются данные о том, что экспрессия некоторых ИФН-отвечающих генов может отражать активность СКВ [44, 45], но это не нашло подтверждения в более поздних исследованиях [46]. Установлено, что гиперпродукция

ИФН-α ассоциируется с обнаружением «волчаночных» аутоантител, в первую очередь к РНК-содержащим антигенам [47–51], но их уровень не коррелирует с активностью СКВ и не меняется на фоне терапии.

Примечательно, что при СКВ присутствуют естественные аутоантитела к ИФН типа I — как правило, у пациентов с низкой активностью заболевания [52], а при COVID-19 — напротив, у пациентов с тяжелым течением инфекции [53]. Эти данные отражают важную роль ИФН типа I в развитии эффективного противовирусного иммунного ответа у пациентов с COVID-19 и создают предпосылки для расшифровки механизмов взаимосвязи между вирусной инфекцией и аутоиммунитетом в целом.

Примечательно, что гиперпродукцию ИФН типа I при СКВ ассоциируют с развитием широкого спектра клинических проявлений, с одной стороны, наблюдаемых при вирусных инфекциях, а с другой стороны — характерных для СКВ. К ним относятся лихорадка, слабость, миалгии, артралгии, головные боли, плеврит, а также гематологические нарушения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения), поражение кожи, суставов, почек и центральной нервной системы (ЦНС). Например, при исследовании биопатов органов-мишеней, полученных от пациентов с СКВ, оказалось, что повышенная ИФН сигнатура коррелирует с активностью поражения кожи [54, 55], выявляется в синовиальной ткани у пациентов с артритом [56], в ткани почек при волчаночном нефрите [57], а увеличение концентрации ИФН-α в спинномозговой жидкости отмечено у пациентов с поражением центральной нервной системы [58].

В недавнем международном исследовании SPOCS (SLE Prospective Observational Cohort Study) были охарактеризованы пациенты с высокой активностью заболевания и/или повышенным уровнем ИФН типа I. Было показано, пациенты с высоким уровнем ИФН сигнатуры, во-первых, моложе по возрасту и относятся к недавно диагностированным пациентам, а во-вторых, у таких пациентов преобладали кожные, иммунологические и гематологические проявления по сравнению с пациентами с низким уровнем ИФН типа I [59].

Интерфероны в фармакотерапии СКВ

Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для

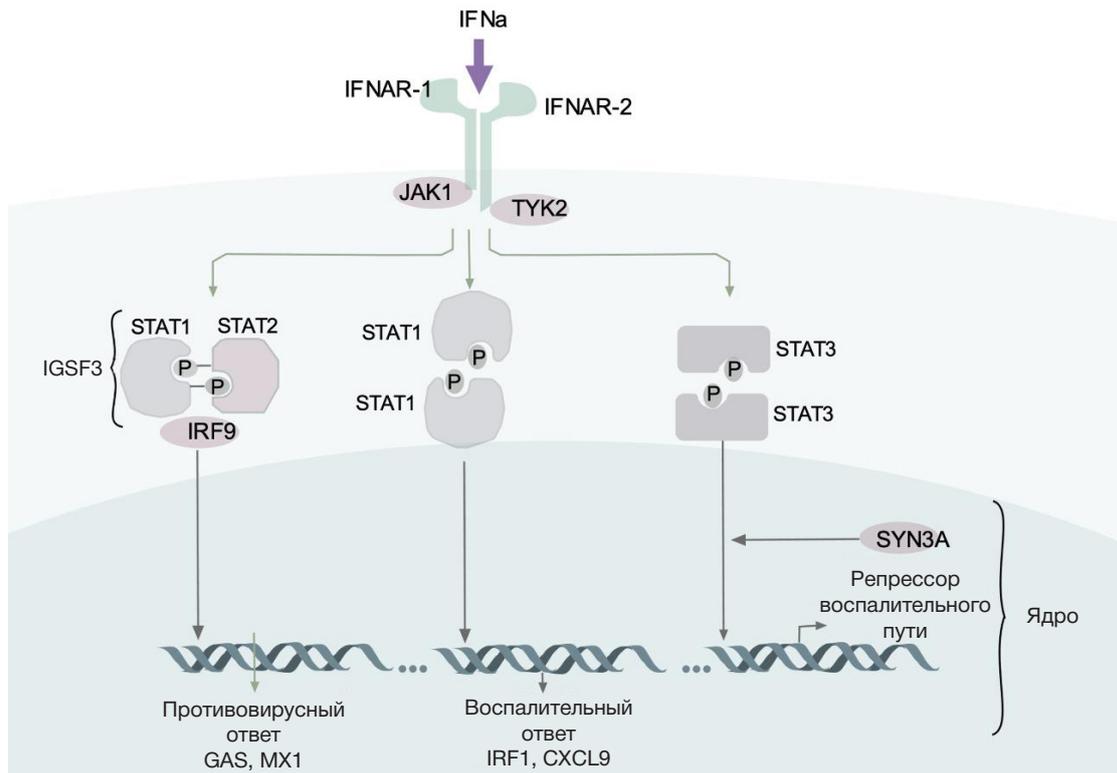


Рис. 3. Сигнальный путь ИФН типа I: IFGF3 — ИФН-стимулированный фактор 3; ISRE — ИФН-стимулированный ответ; IFR9 — ИФН-регулирующий фактор 9; GAS — гамма-активированная последовательность; SIN3A-SIN3 — гомолог регулятора транскрипции; CXCL9 — лиганд 9 CXC хемокинов; JAD — 2'5'-олигоаденилатсинтетаза; MX1 — ИФН-индуцированный GTP-связывающий белок 1; P — фосфат [66]

разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных антител (мАТ), блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [60–62] (рис. 3).

В настоящее время для блокировки ИФН типа I при СКВ используется несколько биологических препаратов. Перечислим основные из них.

1. Анакинра (Anakinra): Рекомбинантный антагонист рецепторов интерлейкина-1 (IL1), может ингибировать сигнальные пути, активируемые интерферонами. Клинические данные по его эффективности при СКВ ограничены, но в некоторых исследованиях отмечается улучшение у пациентов с рефрактерными формами заболевания. Ответ на терапию может варьироваться.

2. Анаксифумаб (Anifrolumab): моноклональное антитело, блокирует рецептор интерферона I типа (IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1)). Анаксифумаб предназначен для снижения активности сигнального пути интерферонов I типа. В исследованиях фазы III (TULIP-1 и TULIP-2) анаксифумаб продемонстрировал значительное улучшение у пациентов с СКВ. В TULIP-2 улучшение по индексу SRI-4 (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) наблюдалось у 47,8% пациентов, получавших анаксифумаб, по сравнению с 31,5% в группе плацебо.

3. Белимумаб (Belimumab): хотя белимумаб в первую очередь направлен на ингибирование В-лимфоцитов, он также оказывает влияние на сигнальные пути, связанные с интерферонами, и может снижать их активность. Белимумаб получил широкое признание и одобрение для лечения СКВ. В клинических исследованиях фазы III (BLISS-52 и BLISS-76) примерно 43–58% пациентов показали значительное улучшение по сравнению с 34–44% в группе плацебо.

В ряду этих препаратов особое место занимают анифролумаб (АФМ) [63, 64] и белимумаб [65].

АФМ индуцирует интернализацию IFNAR1, тем самым снижая его мембранную экспрессию, необходимую для сборки функционального ИФН-рецептора, состоящего из двух субъединиц — IFNAR1 и IFNAR2. Молекула АФМ специально сконструирована с тройной мутацией L234F/L235E/P331S в гене тяжелой цепи иммуноглобулина, что приводит к снижению связывания молекул АФМ с мембранными клеточными Fc-рецепторами. В результате при введении в организм человека АФМ не обладает способностью индуцировать антитело-зависимую и комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность, что снижает риск развития инфузионных реакций.

При изучении механизмов действия АФМ было показано, что блокада IFNAR1-опосредованной сигнализации ассоциируется с широким спектром молекулярных и клеточных эффектов: подавление экспрессии ИФН-индуцированных генов; фосфорилирование STAT I (signal transducer and activator of transcription); синтез ИФН типа I и провоспалительных цитокинов; гиперэкспрессия молекул ко-стимуляции на мембране пДК; дифференцировка пДК и В-клеток [66]. Отмечено снижение концентрации TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), увеличение которого ранее обнаружено при СКВ [67], а также IP-10 (interferon gamma-induced protein 10) и програнулина (регулируют рекрутирование иммунных клеток в зону воспаления), ассоциирующихся с активностью СКВ [68, 69].

К другим важным эффектам АФМ следует отнести нормализацию концентрации В-клеточных цитокинов, таких как BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), в регуляции синтеза которого участвует ИФН типа I [70]. На фоне лечения АФМ у пациентов с СКВ наблюдается быстрая нормализация уровня лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, циркулирующих CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток и В-клеток памяти. Примечательно, что мАТ к BAFF (белимумаб), которые с успехом применяются

при СКВ [65], вызывают снижение уровня наивных и «переключенных» В-клеток, но не влияют на В-клетки памяти [71]. Отмечена тенденция к нормализации уровня антител к двуспиральной (дс) ДНК (анти-дсДНК) и компонентов комплемента (С3, С4, СН50).

Кроме того, у подавляющего большинства пациентов с СКВ лечение АФМ ассоциировалось с подавлением базальной экспрессии ИФН сигнатуры. Так, через 24 недели средний уровень индекса супрессии 21 гена, характеризующих сигнатуру, составил 89,7% при дозе АФМ 300 мг каждые 4 недели и 91,7% при дозе АФМ 1000 мг каждые 4 недели. При этом подавление сигнатуры ИФН типа I у пациентов с исходной гиперэкспрессией этих генов выявлялось уже через 12 недель и сохранялось в течение 52 недель [72]. В дополнение к стандартному лечению АФМ может снизить потребность в кортикостероидах

и снизить активность волчанки, особенно кожных и скелетно-мышечных проявлений, и при этом препарат имеет приемлемый профиль безопасности [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В совокупности, полученные на сегодняшний день данные указывают на целесообразность исследования уровня экспрессии ИФН-индуцированных генов, например, с помощью ПЦР тест-системы, как в случае СКВ, так и при некоторых других системных воспалительных заболеваниях. Такое исследование должно существенно оптимизировать стратификацию пациентов с СКВ, позволяя заменить другие терапевтические подходы таргетной блокадой ИФН типа I для пациентов с высокой ИФН сигнатурой, а также расширить спектр заболеваний для применения такой терапии.

Литература

1. Попкова Т. В., Панафикина Т. А., Герасимова Е. В., Лиля А. М. Системная красная волчанка: диагностика, лечение, мониторинг для специалистов первичного звена: врач-терапевтов, врачей общей практики. Методические рекомендации ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой. 2022.
2. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu, Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023; (82): 351–56.
3. Izmirlly PM, et al. Incidence rates of systemic lupus erythematosus in the USA: estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention national lupus registries. *Lupus Sci Med.* 2021; (8): e000614.
4. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16039
5. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020; (172): ITC81–ITC96.
6. Fanouriakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2019; (6): e000310.
7. Durcan L, O'Dwyer T, Petri, M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *The Lancet.* 2019; (393): 2332–43.
8. Соловьев С. К., Асеева Е. А., Попкова Т. В., Лиля А. М., Мазуров В. И., Насонов Е. Л. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (1): 5–14.
9. Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999–2014). *Rheumatology.* 2018; (57): 337–44.
10. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; (15): 30–48.
11. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet.* 2019; (393): 2344–58.
12. Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Rheumatology Science and Practice.* 2019; (57): 452–61.
13. Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; (78): 1151–9.
14. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA.* 2024; (331): 1480.
15. Yuan S, et al. Phenotypical changes and clinical significance of CD4+/CD8+ T cells in SLE. *Lupus Sci Med.* 2022; (9): e000660.
16. Shan J, Jin H, Xu Y. T Cell Metabolism: A New Perspective on Th17/Treg Cell Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2020; (11).
17. Tsai Y-G, et al. Pathogenesis and novel therapeutics of regulatory T cell subsets and interleukin-2 therapy in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2023; (14).
18. Baechler EC, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003; (100): 2610–5.
19. Kirou KA, et al. Coordinate overexpression of interferon- α -induced genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; (50): 3958–67.
20. Londe AC, Fernandez-Ruiz R, Julio PR, Appenzeller S, Niewold TB. Type I Interferons in Autoimmunity: Implications in Clinical Phenotypes and Treatment Response. *J Rheumatol.* 2023; (50): 1103–13.
21. Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I Interferons in Autoimmune Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2019; (14): 369–93.
22. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med.* 2019; (6): e000270.
23. Fava A, et al. Integrated urine proteomics and renal single-cell genomics identify an IFN- γ response gradient in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2020; (5)
24. Viillard JF, et al. Th1 (IL-2, interferon-gamma (IFN- γ)) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol.* 2001; (115): 189–95.
25. Yang B-C, Wang Y-S, Lin L-C, Liu M-F. Induction of Apoptosis and Cytokine Gene Expression in T-ell Lines by Sera of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Immunol.* 1997; (45): 96–102.
26. Greene JA, DeVecchio JL, Gould MP, Auletta JJ, Heinzl FP. In vivo and In vitro Regulation of Type I IFN Synthesis by Synergistic Effects of CD40 and Type II IFN. *The Journal of Immunology.* 2006; (176): 5995–6003.
27. Weihua X, Ling W, Kalvakolanu D. Regulation of interferon- α/β -stimulated gene expression through the gamma-activated transcriptional element. *Antiviral Res.* 1990; (40): 145–53.
28. Tan EM, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; (25): 1271–7.
29. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; (40): 1725.
30. Schoggins JW. Interferon-Stimulated Genes: What Do They All Do? *Annu Rev Virol.* 2019; (6): 567–84.
31. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity.* 2019; (50): 37–50.
32. Baccala R, et al. Essential requirement for IRF8 and SLC15A4 implicates plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013; (110): 2940–5.

33. Sisirak V, et al. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Journal of Experimental Medicine*. 2014; (211): 1969–76.
34. Crowl JT, Gray EE, Pestal K, Volkman HE, Stetson DB. Intracellular Nucleic Acid Detection in Autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2017; (35): 313–36.
35. Schlee M, Hartmann G. Discriminating self from non-self in nucleic acid sensing. *Nat Rev Immunol*. 2016; (16): 566–80.
36. Kono DH, Baccala R, Theofilopoulos AN. TLRs and interferons: a central paradigm in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2013; (25): 720–27.
37. Mathian A, et al. Ultrasensitive serum interferon- α quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse. *Ann Rheum Dis*. 2019; (78): 1669–76.
38. Miyamoto, Takayuki et al. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience. *Frontiers in Immunology*, 2022; (13): 905960.
39. Kim H, et al. Development of a Validated Interferon Score Using NanoString Technology. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2018; (38): 171–85.
40. Суспицын Е. Н., Раупов Р. К., Кучинская Е. М. & Костик М. М. Анализ профиля экспрессии интерферон-зависимых генов для дифференциальной диагностики заболеваний иммунной системы (обзор литературы). *Клиническая Лабораторная Диагностика*. 2021; 279–84.
41. Raupov R, Suspitsin E, Preobrazhenskaya EV, Kostik M. Interferon type I signature associated with skin disease in juvenile dermatomyositis. *Front Med (Lausanne)*. 2024; (11).
42. Suspitsin EN, Raupov RK, Kuchinskaya EM, Kostik MM. Analysis of interferon type I signature for differential diagnosis of diseases of the immune system (review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021; (66): 279–84.
43. Васин А. В., Плотнокова М. А., Клоченко С. А., Голиханцова Н. Е., Ложков А. А., авторы; ФГАОУ ВО «СПбПУ», патентообладатель. Многопараметрическая диагностическая тест-система для количественного определения уровня мРНК генов *rig-1*, *ifit-1*, *ifih-1* человека. Патент «RU 2782428».
44. Banchereau R, et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell*. 2016; (165): 551–65.
45. Chiche L; et al. Modular Transcriptional Repertoire Analyses of Adults With Systemic Lupus Erythematosus Reveal Distinct Type I and Type II Interferon Signatures. *Arthritis & Rheumatology*. 2014; (66): 1583–95.
46. Petri M, et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genomics*. 2019; (12): 4.
47. Weckerle CE, 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.
48. Feng X, 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.
49. Wither J, et al. Presence of an interferon signature in individuals who are anti-nuclear antibody positive lacking a systemic autoimmune rheumatic disease diagnosis. *Arthritis Res Ther*. 2017; (19): 41.
50. Hua J, Kirou K, Lee C, Crowl MK. Functional assay of type I interferon in systemic lupus erythematosus plasma and association with anti-RNA binding protein autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2006; (54): 1906–16.
51. Kennedy WP, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2015; (2): e000080–e000080.
52. Bradford HF, et al. Inactive disease in patients with lupus is linked to autoantibodies to type I interferons that normalize blood IFN α and B cell subsets. *Cell Rep Med*. 2023; (4): 100894.
53. Bastard P, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; (370).
54. Sarkar MK, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis*. 2018; (77): 1653–64.
55. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP. The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *British Journal of Dermatology*. 2012; (166): 971–5.
56. Toukap AN, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; (56): 1579–88.
57. Castellano G, et al. Local synthesis of interferon-alpha in lupus nephritis is associated with type I interferons signature and LMP7 induction in renal tubular epithelial cells. *Arthritis Res Ther*. 2015; (17): 72.
58. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, Hirohata S, Ogino T. Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum*. 1992; (35): 417–22.
59. Arnaud L, et al. Burden of systemic lupus erythematosus in clinical practice: baseline data from the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) by interferon gene signature. *Lupus Sci Med*. 2023; (10): e001032.
60. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020; (29): 1025–41.
61. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: a critical update. *Clin Rheumatol*. 2021; (40): 3027–37.
62. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R Mabs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021; (21): 519–28.
63. Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *Mabs*. 2015; (7): 428–39.
64. Riggs JM, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018; (5): e000261.
65. Насонов Е. Л., Попкова Т. В., Лиля А. М. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (4): 367–83.
66. Casey KA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med*. 2018; (5): e000286.
67. Lub-de Hooge, M. N. Soluble TRAIL concentrations are raised in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005; (64): 854–8.
68. Tanaka A, et al. Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2012; (14): R244.
69. Bauer JW, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum*. 2009; (60): 3098–107.
70. Sjöstrand M, et al. The Expression of BAFF Is Controlled by IRF Transcription Factors. *The Journal of Immunology*. 2016; (196): 91–96.
71. Jacobi AM, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: Extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010; (62): 201–10.
72. Furie RA, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019; (1): e208–e219.
73. Loncharich MF, Robertson I. Anifrolumab in systemic lupus erythematosus. *Drugs of Today*. 2023; (59): 53–61.

References

- Popkova TV, Panafidina TA, Gerasimova EV, Lila AM. Cistemnaja krasnaja volchanka: diagnostika, lechenie, monitoring dlja specialistov pervichnogo zvena: vrachej-terapevtov, vrachej obshej praktiki. Metodicheskie rekomendacii FGBU Nauchno-issledovatel'skij institut revmatologii imeni V. A. Nasonovoj. 2022. Russian.
- Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu, Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023; (82): 351–56.
- Izmirly PM, et al. Incidence rates of systemic lupus erythematosus in the USA: estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention national lupus registries. *Lupus Sci Med.* 2021; (8): e000614.
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16039
- Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020; (172): ITC81–ITC96.
- Fanourakis A, Bertias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2019; (6): e000310.
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri, M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *The Lancet.* 2019; (393): 2332–43.
- Solovev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Sistemnaja krasnaja volchanka: novye gorizonty diagnostiki i terapii. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2020; 58 (1): 5–14. Russian.
- Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999–2014). *Rheumatology.* 2018; (57): 337–44.
- Gatto M, Zen M, laccharino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; (15): 30–48.
- Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet.* 2019; (393): 2344–58.
- Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Rheumatology Science and Practice.* 2019; (57): 452–61.
- Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; (78): 1151–9.
- Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA.* 2024; (331): 1480.
- Yuan S, et al. Phenotypical changes and clinical significance of CD4+/CD8+ T cells in SLE. *Lupus Sci Med.* 2022; (9): e000660.
- Shan J, Jin H, Xu Y. T Cell Metabolism: A New Perspective on Th17/Treg Cell Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2020; (11).
- Tsai Y-G, et al. Pathogenesis and novel therapeutics of regulatory T cell subsets and interleukin-2 therapy in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2023; (14).
- Baechler EC, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003; (100): 2610–5.
- Kirou KA, et al. Coordinate overexpression of interferon- α -induced genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; (50): 3958–67.
- Londe AC, Fernandez-Ruiz R, Julio PR, Appenzeller S, Niewold TB. Type I Interferons in Autoimmunity: Implications in Clinical Phenotypes and Treatment Response. *J Rheumatol.* 2023; (50): 1103–13.
- Crow MK, Olfert M, Kirou KA. Type I Interferons in Autoimmune Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2019; (14): 369–93.
- Rönblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med.* 2019; (6): e000270.
- Fava A, et al. Integrated urine proteomics and renal single-cell genomics identify an IFN- γ response gradient in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2020; (5)
- Viallard JF, et al. Th1 (IL-2, interferon-gamma (IFN- γ)) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol.* 2001; (115): 189–95.
- Yang B-C, Wang Y-S, Lin L-C, Liu M-F. Induction of Apoptosis and Cytokine Gene Expression in T-cell Lines by Sera of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Immunol.* 1997; (45): 96–102.
- Greene JA, DeVecchio JL, Gould MP, Auletta JJ, Heinzl FP. In vivo and In vitro Regulation of Type I IFN Synthesis by Synergistic Effects of CD40 and Type II IFN. *The Journal of Immunology.* 2006; (176): 5995–6003.
- Weihua X, Ling W, Kalvakolanu D. Regulation of interferon- α/β -stimulated gene expression through the gamma-activated transcriptional element. *Antiviral Res.* 1990; (40): 145–53.
- Tan EM, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; (25): 1271–7.
- Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; (40): 1725.
- Schoggins JW. Interferon-Stimulated Genes: What Do They All Do? *Annu Rev Virol.* 2019; (6): 567–84.
- Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity.* 2019; (50): 37–50.
- Baccala R, et al. Essential requirement for IRF8 and SLC15A4 implicates plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013; (110): 2940–5.
- Sisirak V, et al. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Journal of Experimental Medicine.* 2014; (211): 1969–76.
- Crowl JT, Gray EE, Pestal K, Volkman HE, Stetson DB. Intracellular Nucleic Acid Detection in Autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 2017; (35): 313–36.
- Schlee M, Hartmann G. Discriminating self from non-self in nucleic acid sensing. *Nat Rev Immunol.* 2016; (16): 566–80.
- Kono DH, Baccala R, Theofilopoulos AN. TLRs and interferons: a central paradigm in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2013; (25): 720–27.
- Mathian A, et al. Ultrasensitive serum interferon- α quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse. *Ann Rheum Dis.* 2019; (78): 1669–76.
- Miyamoto, Takayuki et al. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience. *Frontiers in immunology,* 2022; (13): 905960.
- Kim H, et al. Development of a Validated Interferon Score Using NanoString Technology. *Journal of Interferon & Cytokine Research.* 2018; (38): 171–85.
- Suspitsyn EN, Raupov RK, Kuchinskaja EM, Kostik MM. Analiz profilja jekspressii interferon-zavisimyh genov dlja differencial'noj diagnostiki zabojevanij immunnnoj sistemy (obzor literatury). *Klinicheskaja Laboratornaja Diagnostika.* 2021; 279–84. Russian.
- Raupov R, Suspitsin E, Preobrazhenskaja EV, Kostik M. Interferon type I signature associated with skin disease in juvenile dermatomyositis. *Front Med (Lausanne).* 2024; (11).
- Suspitsin EN, Raupov RK, Kuchinskaja EM, Kostik MM. Analysis of interferon type I signature for differential diagnosis of diseases of the immune system (review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2021; (66): 279–84.
- Vasin AV, Plotnikova MA, Klotchenko SA, Gjulichandanova NE, Lozhkov AA, avtory; FGAOU VO «SpbPU», patentoobladatel'. Mnogoparametricheskaja diagnosticheskaja test-sistema dlja kolichestvennogo opredelenija urovnja mrnk genov rig-1, ifit-1, ifih-1 cheloveka. Patent «RU 2782428». Russian.
- Banchereau R, et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell.* 2016; (165): 551–65.
- Chiche L; 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.
- Petri M, et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic

- lupus erythematosus. *BMC Med Genomics*. 2019; (12): 4.
47. Weckerle CE, 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.
 48. Feng X, 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.
 49. Wither J, et al. Presence of an interferon signature in individuals who are anti-nuclear antibody positive lacking a systemic autoimmune rheumatic disease diagnosis. *Arthritis Res Ther*. 2017; (19): 41.
 50. Hua J, Kirou K, Lee C, Crow MK. Functional assay of type I interferon in systemic lupus erythematosus plasma and association with anti-RNA binding protein autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2006; (54): 1906–16.
 51. Kennedy WP, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2015; (2): e000080–e000080.
 52. Bradford HF, et al. Inactive disease in patients with lupus is linked to autoantibodies to type I interferons that normalize blood IFN α and B cell subsets. *Cell Rep Med*. 2023; (4): 100894.
 53. Bastard P, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; (370): 370.
 54. Sarkar MK, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis*. 2018; (77): 1653–64.
 55. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP. The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *British Journal of Dermatology*. 2012; (166): 971–5.
 56. Toukap AN, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; (56): 1579–88.
 57. Castellano G, et al. Local synthesis of interferon-alpha in lupus nephritis is associated with type I interferons signature and LMP7 induction in renal tubular epithelial cells. *Arthritis Res Ther*. 2015; (17): 72.
 58. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, Hirohata S, Ogino T. Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum*. 1992; (35): 417–22.
 59. Arnaud L, et al. Burden of systemic lupus erythematosus in clinical practice: baseline data from the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) by interferon gene signature. *Lupus Sci Med*. 2023; (10): e001032.
 60. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020; (29): 1025–41.
 61. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: a critical update. *Clin Rheumatol*. 2021; (40): 3027–37.
 62. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R Mabs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021; (21): 519–28.
 63. Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *Mabs*. 2015; (7): 428–39.
 64. Riggs JM, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018; (5): e000261.
 65. Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab v lechenii sistemnoj krasnoj volchanki: 20 let fundamental'nyh issledovanij, 10 let klinicheskoy praktiki. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2021; 59 (4): 367–83. Russian.
 66. Casey KA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med*. 2018; (5): e000286.
 67. Lub-de Hooge M, N. Soluble TRAIL concentrations are raised in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005; (64): 854–8.
 68. Tanaka A, et al. Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2012; (14): R244.
 69. Bauer JW, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum*. 2009; (60): 3098–107.
 70. Sjöstrand M, et al. The Expression of BAFF Is Controlled by IRF Transcription Factors. *The Journal of Immunology*. 2016; (196): 91–96.
 71. Jacobi AM, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: Extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010; (62): 201–10.
 72. Furie RA, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019; (1): e208–e219.
 73. Loncharich MF, Robertson I. Anifrolumab in systemic lupus erythematosus. *Drugs of Today*. 2023; (59): 53–61.