

ПАНЕЛЬ IFN-I-ИНДУЦИРУЕМЫХ ГЕНОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ: ПОТЕНЦИАЛ БИОМАРКЕРА СТРАТИФИКАЦИИ

И. А. Шагина^{1,2,5}, М. А. Турчанинова^{2,5}, О. А. Головина³, Л. С. Буфеева^{2,5}, Т. И. Журина³, Р. Ф. Сайфуллин^{1,4}, М. Ю. Мышкин^{2,5}, З. Ю. Мутовина³, О. В. Британова^{2,5} ✉

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² ООО «МайЛаборатори», Москва, Россия

³ Московский городской научно-исследовательский центр Больница № 52, Москва, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

⁵ Институт биорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия

Системная склеродермия (ССД) остается заболеванием с высокой летальностью; валидированных биомаркеров для стратификации и мониторинга недостаточно. Целью работы было изучить экспрессию разработанной панели IFN-I-индуцируемых генов (*IFI27*, *IFI44*, *IFIT3*, *ISG15*, *XAF1*) в периферической крови и пораженной коже при ССД. Исследовали образцы 48 пациентов с ССД и 31 здорового донора. Экспрессию генов определяли методом RT-qPCR ($\Delta\Delta C_t$) с нормировкой по референсному гену «домашнего хозяйства»; экспрессию гена *SFRP4* использовали как маркер кожного фиброза. Экспрессия IFN-I-индуцируемых генов была достоверно ($p < 0,1$) повышена как в крови, так и в коже пациентов с ССД относительно образцов здоровых доноров. Сопоставление экспрессии между компартментами показало, что уровни экспрессии генов *XAF1*, *IFI44*, *IFIT3*, *ISG15* в крови пациентов выше ($p < 0,01$), чем в образцах кожи. Экспрессия гена *IFI27*, напротив, более выражена в коже ($p < 0,01$). Результаты исследования показывают, что разработанная тест-система оценки интерфероновой сигнатуры потенциально может быть использована как неинвазивный инструмент стратификации пациентов с ССД по анализу РНК, полученной из образца крови, в том числе для обоснования назначения терапии блокаторами рецептора IFN-I.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерферон I типа, интерфероновая сигнатура, анифролумаб, qRT-PCR, неинвазивная диагностика

Финансирование: исследование выполнено на средства гранта Правительства Москвы (НИР № 1603-47/23 от 08.06.2023), спонсор — АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

Вклад авторов: З. Ю. Мутовина — концепция; Т. И. Журина, Р. Ф. Сайфуллин — сбор данных в сфере ревматологии и медицины; анализ литературы М. Ю. Мышкин — анализ данных; Л. С. Буфеева — сбор образцов, выделение РНК; И. А. Шагина — оптимизация и проведение RT-qPCR, первичный анализ данных, подготовка рукописи, анализ литературы; М. А. Турчанинова, О. А. Головина, О. В. Британова — подготовка рукописи, анализ литературы.

Соблюдение этических стандартов: исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. От всех пациентов получено добровольное информационное согласие в рамках прохождения обследования в стационаре (на взятие образцов биоматериала и проведение анализов).

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Владимировна Британова — ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, 117997, г. Москва, Россия, olbritan@gmail.com; Зинаида Юрьевна Мутовина — ул. Пехотная, д. 3, 123182, г. Москва, Россия, zmutovina@mail.ru

Статья получена: 06.09.2025 **Статья принята к печати:** 08.10.2025 **Опубликована онлайн:** 21.10.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.047

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PANEL OF IFN-I-INDUCED GENES IN SYSTEMIC SCLERODERMA: A STRATIFICATION BIOMARKER POTENTIAL

Shagina IA^{1,2,5}, Turchaninova MA^{2,5}, Golovina OA³, Bufeewa LS^{2,5}, Zhurina TI³, Saifullin RF^{1,4}, Myshkin MYu^{2,5}, Mutovina ZYu³, Britanova OV^{2,5} ✉

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² MyLaboratory LLC, Moscow, Russia

³ Moscow City Research Center Hospital No. 52, Moscow, Russia

⁴ Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

⁵ Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Systemic scleroderma (SS) remains a disease with a high mortality rate; validated biomarkers for stratification and disease monitoring are still lacking. The study aimed to assess the expression of the developed panel of IFN-I-induced genes (*IFI27*, *IFI44*, *IFIT3*, *ISG15*, *XAF1*) in peripheral blood and affected skin of patients with SS. We tested samples of 48 SS patients and 31 healthy donors. Gene expression was analyzed using RT-qPCR ($\Delta\Delta C_t$) method (with normalization to the reference housekeeping gene TBP). The *SFRP4* gene expression was used as a marker of skin fibrosis. Expression values of the IFN-I-induced genes were significantly ($p < 0.1$) increased in both blood and skin of SS patients compared to healthy donors. Comparison between compartments revealed that the expression levels of *XAF1*, *IFI44*, *IFIT3*, *ISG15* in the patients' blood are higher ($p < 0.01$), than those in skin samples. The *IFI27* gene expression, in contrast, is higher in the skin ($p < 0.01$). The findings show that the test system developed for interferon signature assessment can potentially be used as a noninvasive tool for stratifying SS patients by analysis of RNA from peripheral blood samples, to substantiate the prescription of therapy with the IFN-I receptor blockers.

Keywords: systemic scleroderma, SS, Type I interferon, IFN-I-signature, anifrolumab, qRT-PCR, noninvasive diagnosis

Funding: the study was supported by the grant from the Moscow Government (R&D project No. 1603-47/23 dated 08.06.2023), sponsored by the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare.

Author contribution: Mutovina ZYu — concept; Zhurina TI, Saifullin RF — acquisition of rheumatology and medicine data; literature review; Myshkin MYu — data analysis; Bufeewa LS — sample collection, RNA extraction; Shagina IA — RT-qPCR optimization and procedure, primary data analysis, manuscript writing, literature review; Turchaninova MA, Golovina OA, Britanova OV — manuscript writing, literature review.

Compliance with ethical standards: the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The informed consent for biomaterial collection and testing during inpatient assessment settings was obtained from all patients.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga V. Britanova — Miklukho-Maklaya, 16/10, Moscow, 117997, Russia; olbritan@gmail.com; Zinaida Yu. Mutovina — Pekhotnaya, 3, Moscow, 123182, Russia, zmutovina@mail.ru

Received: 06.09.2025 **Accepted:** 08.10.2025 **Published online:** 21.10.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.047

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Системная склеродермия (ССД) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся васкулопатией, последующим прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов [1] и высокой смертностью: 25% пациентов погибают в первые 5 лет после постановки диагноза, 37,5% — в первые 10 лет [2–5]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ССД на 16–34 года меньше среднестатистической [4]. Распространенность заболевания варьируется от 38 до 341 на миллион человек в год, а частота возникновения новых случаев заболевания колеблется от 8 до 56 человек на миллион в год по данным разных стран [6–11]. Наиболее частой причиной смерти при ССД является поражение внутренних органов — легких, сердца, желудочно-кишечного тракта [4, 5]. Помимо данных проявлений, течение заболевания у 35% пациентов осложнено развитием дигитальных язв, которые в свою очередь часто приводят к гангрене вплоть до ампутации пальцев, что определяет тяжелую функциональную недостаточность у таких пациентов [12–13].

Несмотря на то что заболевание мультисистемно, поражение кожи является его отличительной особенностью и определяет клинико-прогностическую стратификацию. По степени распространенности кожного процесса ССД подразделяют на диффузную форму (дСС) и лимитированную форму (лСС), которые различаются скоростью прогрессирования, особенностями течения и прогнозом [1].

Молекулярные механизмы, которые приводят к развитию ССД, до конца не изучены, что затрудняет подбор таргетной терапии для таких пациентов. В настоящее время выбор потенциальных опций для лечения крайне ограничен, что диктует необходимость поиска новых. Несмотря на то что Т-клеточные ответы типа Th2 и Th17 могут играть важную роль в патогенезе ССД [15, 16], показано, что активация интерфероновых путей, особенно типа I, имеет более выраженную ассоциацию с ССД, чем другие типы иммунного ответа [17, 18].

Последние исследования показывают схожую экспрессию генов, вовлеченных в интерфероновый каскад, у пациентов с системной красной волчанкой и ССД [19–21]. Для ревматоидного артрита, синдрома Шегрена и полимиозита также характерна повышенная экспрессия IFN-ассоциированных генов [23–29].

Активация пути IFN-I и соответственно «интерфероновая» генная сигнатура наблюдаются у значительной части пациентов с ССД уже на ранних стадиях в крови и коже и, по некоторым данным, ассоциируются с тяжестью поражения (в том числе легких и кожи) [30, 31]. Вывод о зависимости между уровнями экспрессии IFN-индуцированных генов с тяжестью заболевания, опровергается исследованиями [28, 32].

Актуальные рекомендации EULAR (обновление 2023) отражают смещение к таргетным подходам при ССД, что повышает значение валидируемых биомаркеров стратификации [33]. Эти наблюдения поднимают вопрос о потенциальной эффективности блокирования интерферон-опосредованных путей у части больных ССД.

Цель данной работы — провести оценку уровня экспрессии интерферон-зависимых генов у пациентов с ССД в клетках периферической крови и в поврежденных участках кожи для оценки потенциальной возможности стратификации пациентов и прогноза перспективной, но не одобренной в настоящее время терапии антителами к рецепторам интерферона при ССД [34]. Тестировали гипотезу, что IFN-I-сигнатура у пациентов с ССД может

отражаться в периферической крови, анализ которой может стать альтернативой повторным биопсиям кожи для стратификации и мониторинга пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование были включены пациенты в возрасте 21–77 лет с системной склеродермией с лимитированной или диффузной формой заболевания, поступившие в ревматологическое отделение ГБУЗ МКНИЦ Больница 52 ДЗМ с апреля 2023 по февраль 2025 г., соответствующие критериям ACR/EULAR2013 [35].

Критерии включения: наличие антинуклеарного фактора в крови пациентов, определенное методом непрямой иммуофлюоресценции. При обнаружении антинуклеарного фактора, проводилось исследование спектра ядерных антител методом иммуоблотинга (табл. 1).

Критерии исключения: наличие иных системных аутоиммунных заболеваний (например, ревматоидного артрита, идиопатических воспалительных миопатий, системной красной волчанки); наличие признаков инфекционных заболеваний (по внешним признакам).

Из исследования не исключали пациентов при отсутствии каких-либо конкретных антител или отрицательном результате иммуоблота, так как:

1) для постановки диагноза ССД, согласно критериям ACR/EULAR, наличие конкретных антител не является облигатным критерием для постановки диагноза [35];

2) для ССД также характерны антитела к РНК-полимеразе III, которые не определяют в РФ; кроме того, ССД может быть ассоциирована с антителами вне анализируемого спектра.

Скрининговое определение антинуклеарных антител проводили методом иммуоферментного анализа (ИФА) на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Multiscan FC (Thermo Fisher Scientific Inc., США) при помощи набора реагентов ANA-Screen ELISA IgG (Euroimmun AG, Германия) согласно инструкции производителя. Подтверждающее определение антинуклеарных антител проводили методом иммунного блота при помощи набора реагентов ANA profile 1 IgG (Euroimmun AG, Германия) согласно инструкции производителя.

Проведены клинико-иммунологическая оценка пациентов, включая оценку активности заболевания согласно EScSG (табл. 1) [36], оценка капилляроскопического паттерна на момент осмотра, лабораторная оценка на наличие специфических антител. Все пациенты были обследованы на наличие/отсутствие поражения возможных органов мишеней: кожи (проведен кожный счет по Rodnan), суставов (оценено число болезненных и припухших суставов), легких (всем пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК)), сердца и легочной артерии (проведены электрокардиография, ЭХО-кардиография, катетеризация желудочно-кишечного тракта у одного пациента (проведена рентгеноскопия пищевода с барием)).

Отбор и обработка биологического материала, выделение РНК

Сбор образцов осуществляли в клинике в рамках общего обследования пациентов при поступлении в больницу. Всего в исследование было включено 48 пациентов

с ССД. У 25 пациентов в качестве биологического материала для исследования были взяты только образцы периферической крови. Еще для 10 пациентов были также получены препараты пораженного участка кожи и образцы периферической крови, а для 13 пациентов были взяты только образцы пораженного участка кожи. Образцы биопсии кожи брали из предплечья, из места наибольшего уплотнения кожи, методом инцизионной биопсии.

В качестве образцов сравнения использовали образцы здоровой кожи трех доноров без диагноза ССД, а также образцы периферической венозной крови 31 здорового донора в возрасте 20–54 лет. 20% когорты здоровых доноров составляли мужчины.

Образцы пораженной кожи пациентов диаметром 4 мм помещали в протективный раствор для тканей (MACS® Tissue Storage Solution, Miltenyi, США) на +4 °C и передавали в лабораторию для выделения РНК. Полученные образцы измельчали в жидком азоте с одновременным добавлением лизирующего буфера RLT. Выделение РНК проводили с помощью набора реагентов HiPure Total RNA Kit (Magen, Китай) согласно инструкции производителя. Концентрацию РНК измеряли с помощью флуориметра Qubit 3.0 и набора реагентов (Thermo Fisher Scientific, США).

Образцы крови (4 мл) забирали в пробирки с добавленной в качестве антикоагулянта калиевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) в конечной концентрации 2 мг/мл. Цельную кровь после забора и до выделения мононуклеаров хранили при 4 °C. Выделение мононуклеаров периферической крови проводили методом седиментации в растворе фиколла плотностью 1,077 («ПанЭко», РФ). Полученную фракцию клеток помещали в лизирующий буфер RLT (Qiagen, Германия) и в таком виде хранили при температуре –80 °C до момента выделения тотальной РНК. Выделение тотальной РНК проводили с помощью набора HiPure Total RNA Kit (Magen, Китай) согласно инструкции производителя.

Концентрацию РНК измеряли с помощью флуориметра Qubit 3.0 (США) и набора реагентов (Thermo Fisher Scientific, США). Качество выделенного препарата РНК оценивали с помощью метода гель-электрофореза в агарозном геле. Выделенную РНК замораживали и хранили при температуре –80 °C до момента постановки обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени.

Постановка ОТ-ПЦР и анализ данных

Количественную ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) в одной пробирке проводили с использованием набора реагентов One-Tube RT-PCR TaqMan («Евроген», Россия) [37]. Набор представляет собой мастер-микс, содержащий реакционный буфер для ОТ и ПЦР, нуклеотидтрифосфаты и Taq ДНК-полимеразу с «горячим стартом». На первом этапе, когда происходит синтез первой цепи кДНК, Taq-полимеразу инактивировали моноклональными антителами; прогрев при 95 °C перед ПЦР обеспечивает быстрый «горячий старт». Модифицированную MMLV-ревертазу добавляли в реакционную смесь отдельно. Праймеры, служащие одновременно затравкой для синтеза первой цепи кДНК и для последующей ПЦР-амплификации, добавляли в реакцию в концентрации 0,4 мкМ. Визуализацию накопления продуктов ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием флуоресцентных проб типа TaqMan. Пробы добавляли в реакцию в концентрации 0,1 мкМ. Все олигонуклеотиды,

специфичные к исследуемым и референсным генам, подбирали таким образом, чтобы оптимум их работы обеспечивался применением одного универсального ОТ-ПЦР протокола.

Обратная транскрипция: 55 °C, 15 мин, один цикл, без считывания флуоресценции. Затем проводили инактивацию ревертазы/активацию полимеразы: 95 °C, 1 мин, один цикл, без считывания. Далее 40 циклов амплификации: денатурация — 95 °C, 15 с (без считывания); отжиг — 60 °C, 20 с (со считыванием флуоресценции); элонгация — 72 °C, 20 с (без считывания).

Для анализа интерфероновой сигнатуры оценивали уровень экспрессии *IFIT1*, *IFIT3*, *IFI27*, *IFI44*, *ISG15*, *XAF1*, ранее протестированной на образцах периферической крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и референсного гена TBP [29, 31].

Для анализа интерфероновой сигнатуры оценивали уровень экспрессии *IFIT1*, *IFIT3*, *IFI27*, *IFI44*, *ISG15*, *XAF1* и референсного гена TBP. По той же методике оценивали экспрессию гена-маркера *SFRP4*, признанного в качестве маркера, ассоциированного с прогрессированием фиброза при склеродермии [22].

Относительный уровень экспрессии интерферон-зависимых генов оценивали с использованием нормирования на экспрессию гена «домашнего хозяйства» TBP.

Относительную экспрессию определяли методом $\Delta\Delta Ct$ с нормированием по референсному гену, амплифицируемому в той же ПЦР. Относительный уровень экспрессии исследуемого гена определяли исходя из эффективности его амплификации и разности пороговых циклов (Ct) исследуемого гена по сравнению с референсным.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы, пригодные для малых выборок данных.

Для сравнения уровня экспрессии генов между образцами доноров из экспериментальной (пациенты с ССД) и контрольной групп использовали тест Манна-Уитни. Для сравнения значений экспрессии генов в образцах кожи и крови статистическую значимость разницы выборок оценивали с использованием парного критерия Уилкоксона. Все значения p -value были дополнительно скорректированы с помощью поправки на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга. Для оценки корреляции между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Значение IFN-I-сигнатуры считали как среднее из стандартизированных оценок (z -score) относительного уровня экспрессии пяти генов (*IFIT3*, *IFI27*, *IFI44*, *ISG15*, *XAF1*). Стандартизированные оценки корреляции усредненной IFN-I-сигнатуры между кровью и кожей вычисляли относительно распределения значений внутри группы пациентов, для которых были получены парные образцы крови и кожи.

Стандартизированные оценки значений IFN-I-сигнатуры в образцах периферической крови вычисляли относительно распределения значений в группе здоровых доноров — отдельно для образцов крови и кожи.

Рассчитывали средние значения и стандартное отклонение (табл. 2 и 3). Однако в связи с ограниченной применимостью данных показателей для малых выборок (с недоказанной гипотезой о нормальном распределении значений) приведены также расчеты медианы и межквартильного расстояния.

Таблица 1. Результаты клинико-иммунологического обследования пациентов с ССД (n = 48)

Показатель	Значения	Стандартное отклонение
Средний возраст	61 (от 21 до 77)	61,4
Пол	Мужчины 5/48 (10%), женщины 43/48 (90%)	0,31
Длительность заболевания	13,5 лет (от 0,5 до 47)	13,6
Течение	острое — 3/48 (6%) подострое — 5/48 (10%) хроническое — 40/48 (84%)	0,24 0,31 0,37
Форма	Лимитированная — 30/48 (62,5%), диффузная — 18/48 (37,5%)	0,48
Органые поражения		
Интерстициальное поражение легких	27/48 (56%)	0,5
– КТ-паттерн организующей пневмонии	2/48 (4%)	0,2
– КТ-паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии	25/48 (52%)	0,5
Первичная легочная гипертензия	12/48 (25%)	0,43
Поражение почек	2/48 (4%)	0,2
Поражение сердца	14/48 (29%)	0,45
– Перикардит	12/48 (25%)	0,42
– Миокардит	3/48 (6%)	0,24
Поражение пищевода	34/48 (71%)	0,45
Поражение кишечника	6/48 (12,5%)	0,33
Поражение мышц	9/48 (19%)	0,39
Поражение суставов	28/48 (58%)	0,49
Кожные проявления	46/48 (96%)	0,2
– дигитальные язвы	15/48 (31%)	0,46
Признаки синдрома Рейно	47/48 (98%)	0,14
Капилляроскопический паттерн	поздний — 27/48 (56%), активный — 16/48 (33%), ранний — 3/48 (6%), миопатический — 2/48 (4%)	0,50 0,47 0,24 0,20
Телеангиэктазии	27/48 (56%)	0,49
Счет по Rodnan, баллы	7 (0–37)	6,9
Лабораторные анализы		
Антитела к центромерам (ACA)	25/48 (52%)	0,5
Антитела к Scl70	14/48 (29%)	0,45
АнтиPm-Scl	1/48 (2%)	0,14
Антитела к RNP 70	1/48 (2%)	0,14
Анти SSA	1/48 (2%),	0,14
Без специфических антител	6/48 (12,5%)	0,33
Терапия (на момент взятия образцов)		
Микофенолата мофетил (ММФ) — 14/48 (29%), глюкокортикоиды (ГК) в низкой дозе — 25/48 (52%), гидроксихлорохин (ГХ) — 13/48 (27%), ритуксимаб (РТХ) — 11/48 (23%), нинтеданиб — 3/48 (6%), циклофосфан (ЦФ) — 1/48 (2%), метотрексат (МТ) — 2/48 (4%), без терапии — 8/48 (16,7%)		
Низкоиммуносупрессивная терапия (ГХ и/или низкие дозы ГК)	18/48 (37,5%)	0,48
Высокоиммуносупрессивная терапия (ММФ и/или РТХ и/или МТ)	22/48 (46%)	0,50

Стандартное отклонение для бинарных клинических признаков рассчитывали для распределения Бернулли.

Всю работу с таблицами, корректировку данных, построение графиков и применение статистических тестов проводили с помощью встроенных функций языка R и дополнительных библиотек к нему: tidyverse, ggplot2 и corplot.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 48 пациентов с ССД, преимущественно женщины (90%), средний возраст 61 год,

длительность болезни 13,5 лет, в основном с хроническим течением (84%) и лимитированной формой болезни (62,5%). Ведущее органное поражение — интерстициальное заболевание легких (56%, главным образом NSIP); часто встречалось поражение пищевода (71%) и суставов (58%). Кожная активность в среднем низкая (mRSS 7), феномен Рейно диагностирован почти у всех (98%), дигитальные язвы — у 31%. Результаты клинико-иммунологического обследования пациентов с ССД представлены в табл. 1.

Для интегральной оценки IFN-I-сигнатуры использовали модификацию тест-системы из пяти генов: *IFI27*, *XAF1*, *IFI44*, *IFIT3*, *ISG15*, с использованием одного референсного

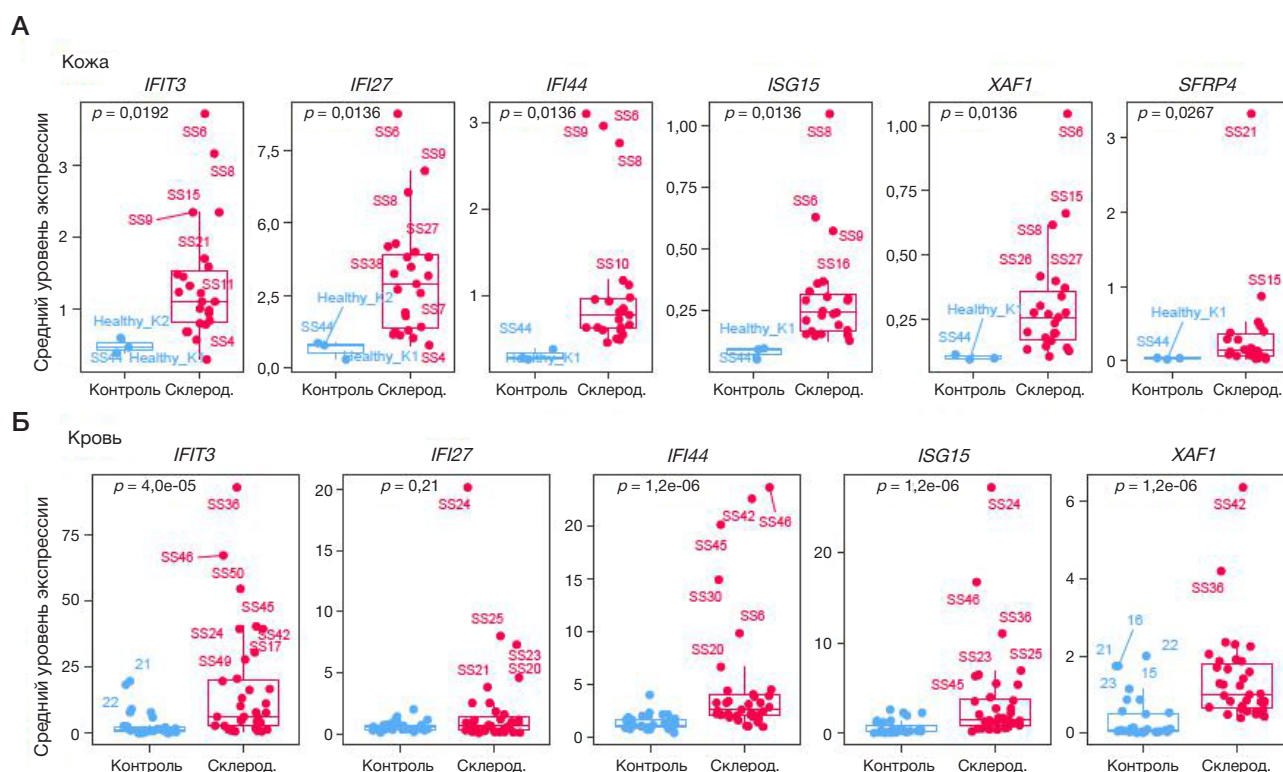


Рис. 1. Сравнение относительных уровней экспрессии исследуемых генов методом ОТ-ПЦР в реальном времени (p -value — по критерию Манна-Уитни) между образцами кожи в группах больных ССД ($n = 23$) и здоровых доноров ($n = 3$) (**А**), между образцами периферической крови в группах больных ССД ($n = 35$) и здоровых доноров ($n = 31$) (**Б**). Склерод. — склеродерма

гена вместо двух, ранее протестированной на образцах периферической крови пациентов с СКВ [32, 38]. В качестве гена-маркера заболевания использовали SFRP4 (от англ. secreted frizzled-related protein), уровень экспрессии которого ассоциирован с кожным фиброзом при ССД [22].

Уровень экспрессии для всех пяти анализируемых генов достоверно отличался между группами больных ССД и здоровых доноров для образцов РНК, выделенных из кожи, и для 4 из 5 анализируемых генов (за исключением *IFI27*), между группами больных ССД и здоровых доноров для образцов крови (рис. 1А, Б; табл. 2.). Уровень экспрессии SFRP4 был повышен в образцах кожи пациентов с ССД по сравнению с образцами кожи здоровых доноров (рис. 1А).

Сопоставление экспрессии между компартментами, проведенное на парных образцах крови/кожа (рис. 2; табл. 3), показало, что уровни экспрессии генов *XAF1*, *IFI44*, *IFIT3*, *ISG15* в крови пациентов значительно выше, чем в образцах кожи. Экспрессия гена *IFI27*, напротив, более выражена в коже (рис. 2А, В). Направленность изменений сохранялась в обоих типах материала, что поддерживает эффективность применения как кожных биопсий, так и образцов крови для диагностики и динамического мониторинга (рис. 2Б, Г). Интегральный индекс IFN-I-сигнатуры у пациентов с ССД значительно превышает референсный пороговый интервал, рассчитанный по значениям здоровых доноров, как в образцах периферической крови, так и в биоптатах пораженной кожи (рис. 2Д, Е). Ограничение способа сравнения индекса IFN-I-сигнатуры в коже связано с

Таблица 2. Уровень экспрессии генов в образцах кожи в группах больных ССД ($n = 23$) и здоровых доноров ($n = 3$) (**А**), в образцах периферической крови в группах больных ССД ($n = 35$) и здоровых доноров ($n = 31$) (**Б**)

ген	группа	А. Образцы кожи				Б. Образцы крови			
		ср.знач	ст.откл.	медиана	iqr*	ср.знач	ст.откл.	медиана	iqr*
<i>IFIT3</i>	Контроль	0,47	0,11	0,46	0,1	3,15	4,87	1,15	1,76
<i>IFIT3</i>	ССД	1,36	0,84	1,1	0,72	16,37	21,17	6,35	17,24
<i>IFI27</i>	Контроль	0,64	0,31	0,78	0,28	0,59	0,39	0,54	0,35
<i>IFI27</i>	ССД	3,11	2,02	2,89	2,56	1,91	3,69	0,72	1,07
<i>IFI44</i>	Контроль	0,31	0,06	0,28	0,06	1,38	0,69	1,15	0,68
<i>IFI44</i>	ССД	1,03	0,78	0,78	0,35	4,9	5,98	2,58	1,93
<i>ISG15</i>	Контроль	0,08	0,02	0,09	0,02	0,65	0,76	0,31	0,71
<i>ISG15</i>	ССД	0,3	0,21	0,24	0,15	3,63	5,33	1,48	2,94
<i>XAF1</i>	Контроль	0,1	0,01	0,1	0,01	0,37	0,57	0,08	0,47
<i>XAF1</i>	ССД	0,31	0,22	0,26	0,18	1,39	1,17	1	1,13
<i>SFRP4</i>	Контроль	0,03	0,01	0,04	0,01	нд	нд	нд	нд
<i>SFRP4</i>	ССД	0,36	0,69	0,14	0,28	нд	нд	нд	нд

Примечание: * iqr — межквартильное расстояние.

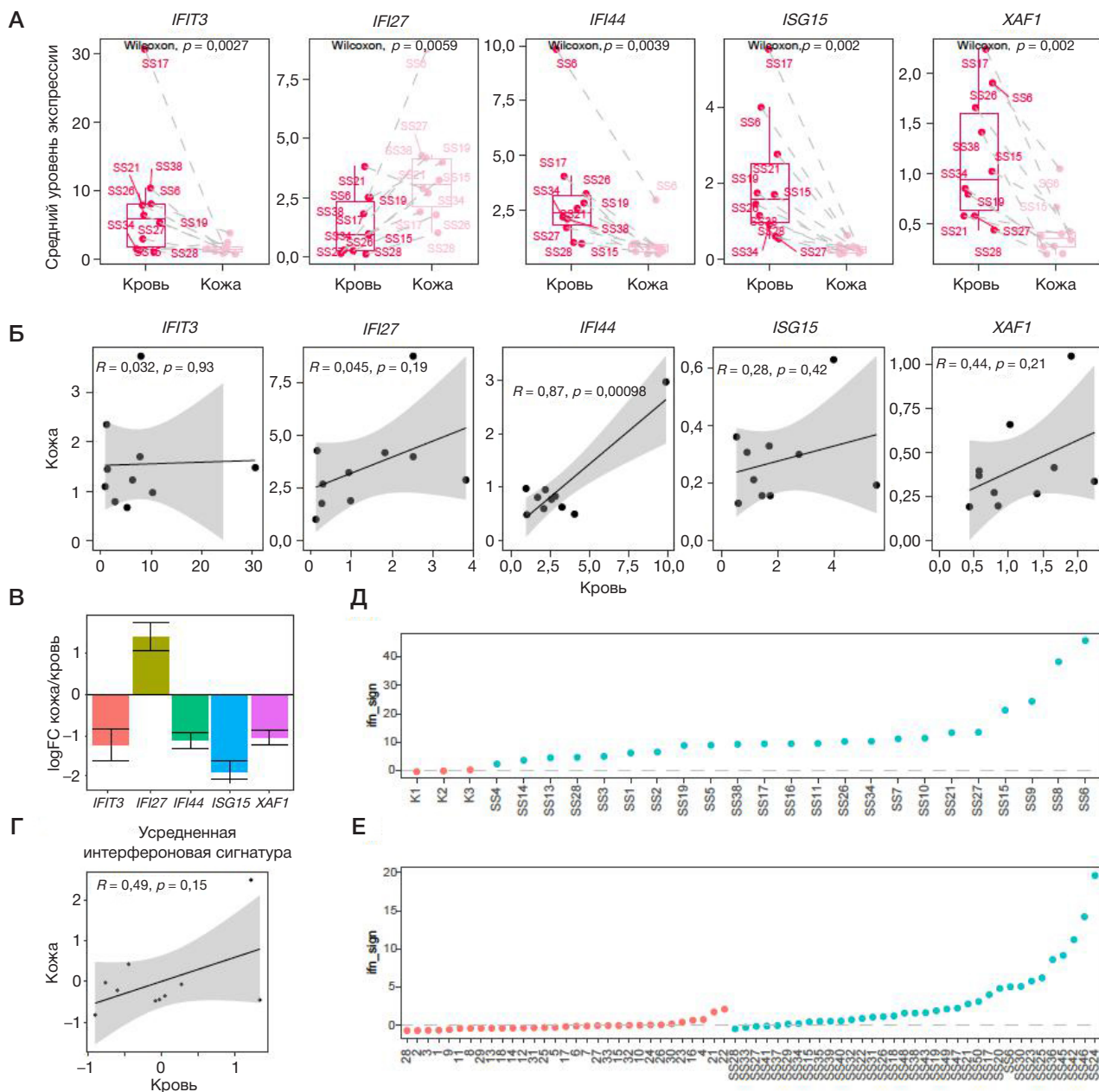


Рис. 2. Сравнение интерфероновой сигнатуры в крови и коже пациентов с ССД. **А.** Сравнение относительных уровней экспрессии исследуемых генов *IFIT3*, *IFI27*, *IFI44*, *ISG15*, *XAF1* в образцах РНК кожи и периферической крови пациентов с ССД ($n = 10$), представленных в виде боксплота. Применен парный критерий Уилкоксона. **Б.** Парная корреляция экспрессии генов панели IFN-I между кровью и кожей. **В.** В виде столбчатой диаграммы показаны средние значения логарифмов отношений экспрессии генов (log-fold-change) в коже к экспрессии генов в крови. Отрицательные значения указывают на большую экспрессию в крови, положительные — в коже. **Г.** Корреляция усредненной IFN-I-сигнатуры между кровью и кожей парных образцов ($n = 10$), ($R = 0,49$; $p = 0,15$). **Б, Г** Использован коэффициент корреляции Спирмена (серые области — 95% ДИ). **Д.** Значения IFN-I-сигнатуры (z-score, нормировка по донорам) в образцах кожных биопсий: красные точки — здоровые доноры ($n = 3$), синие точки — пациенты с ССД ($n = 23$). **Е.** Значения IFN-I-сигнатуры (z-score, нормировка по здоровым донорам) в образцах периферической крови. Красные точки — здоровые доноры ($n = 31$), синие точки — пациенты с ССД ($n = 35$, включая 10 парных образцов кожа/кровь). Пунктирной линией отмечен пороговый интервал

малым числом образцов здоровых доноров. Интегральный индекс, посчитанный по крови, показал, что у 62% (22 пациента) превышен референсный интервал.

Корреляционный анализ клинических параметров и экспрессии генов (рис. 3; табл. 4) показал, что гены IFN-I-сигнатуры (*IFIT3*, *IFI27*, *IFI44*, *ISG15*, *XAF1*) образуют тесно согласованный модуль (R_s — от 0,52 до 0,87; $p < 0,05$ для кожи) с выраженными положительными межгенными корреляциями, тогда как *SFRP4* практически не связан с этим модулем и отражает отдельный, фиброз-ассоциированный компонент.

В образцах крови гены *IFIT3*, *IFI27*, *ISG15*, *XAF1* также образуют корреляционный кластер друг с другом, но с

несколько меньшими значениями корреляции (R_s — от 0,38 до 0,63). Ген *IFI27* образует самую тесную связь с *ISG15* ($R_s = 0,77$), однако выпадает из общего кластера корреляций (R_s с *IFIT3*, *IFI27*, *ISG15*, *XAF1* $< 0,15$).

Клинические признаки «тяжести» заболевания (активность по EScSG, прогрессия, диффузная форма) заметно коррелируют между собой.

Гены IFN-I-сигнатуры показывают незначительную корреляцию с диффузной формой заболевания: в образцах кожи R_s составляет от 0,23 до 0,34, в образцах кожи небольшая корреляция наблюдается только для *ISG15* и *IFI27* (0,21 и 0,27 соответственно). Возраст слабоотрицательно ассоциирован с уровнем экспрессии

Таблица 3. Уровень экспрессии исследуемых генов *IFIT3*, *IFI27*, *IFI44*, *ISG15*, *XAF1* в образцах РНК кожи и периферической крови этих же пациентов с ССД ($n = 10$)

Ген	Выборка	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Iqr*
<i>IFIT3</i>	кровь	7,48	8,73	5,81	6,17
<i>IFIT3</i>	кожа	1,55	0,91	1,34	0,64
<i>IFI27</i>	кровь	1,34	1,27	0,96	2,07
<i>IFI27</i>	кожа	3,48	2,16	3,07	2,03
<i>IFI44</i>	кровь	3,05	2,57	2,39	1,34
<i>IFI44</i>	кожа	0,95	0,73	0,79	0,32
<i>ISG15</i>	кровь	2,04	1,62	1,57	1,54
<i>ISG15</i>	кожа	0,28	0,15	0,26	0,16
<i>XAF1</i>	кровь	1,15	0,62	0,94	0,97
<i>XAF1</i>	кожа	0,42	0,26	0,35	0,14

Примечание: * — межквартильное расстояние.

IFN-I-индуцированных генов (R_s — от $-0,32$ до $-0,36$) в образцах кожи, для крови связи незначительны (от 0 до $-0,13$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Определение уровня экспрессии IFN-I-стимулированных генов с помощью метода ПЦР в последнее время все чаще применяются в клинических исследованиях. Разработаны различные диагностические тест-системы для анализа экспрессии IFN-сигнатуры. Наиболее часто в рамках определения IFN-сигнатуры выявляют уровень экспрессии генов *IFI44L*, *IFI44*, *MX1*, *MX2*, *OAS1*, *OAS2*, *OAS3*, *SIGLEC1*, *IFI35* [39]. Российскими учеными также предложены решения в этом направлении [40, 41]. В частности, одна из систем включает анализ трех генов (*RIG-1*, *IFIT-1*, *IFIH-1*). Однако подход к нормализации экспрессии в этих панелях представляется неоптимальным: в первой в качестве референсного гена используют HPRT, но не описывают нормировку по ΔCt , а во второй в качестве референсного гена предлагается использовать GAPDH, что может

приводить к артефактам из-за наличия многочисленных псевдогенов в геноме человека. В данной работе мы использовали интегральную оценку IFN-I-сигнатуры с помощью тест-системы из пяти генов: *IFI27*, *XAF1*, *IFI44*, *IFIT3*, *ISG15* с нормированием на один референсный ген. Ранее эти гены по отдельности и в виде тест-системы были протестированы нами на образцах периферической крови пациентов с СКВ [32, 38].

Согласно проведенному исследованию, у пациентов с ССД, по сравнению со здоровыми донорами, отмечено повышение экспрессии интерферон-индуцированных генов как в образцах кожи, так и в образцах периферической крови. Эти данные подтверждают вовлеченность интерферонов I типа в патогенез заболевания и согласуются с ранее опубликованными результатами по ССД [17, 21, 30]. По результатам нашего анализа уровень экспрессии IFN-I-индуцированных генов имеет тенденцию к корреляции в образцах крови и пораженных участках кожи. Подобная закономерность ранее была продемонстрирована на большей когорте пациентов с ССД с использованием транскриптомного профилирования (microarray). Было

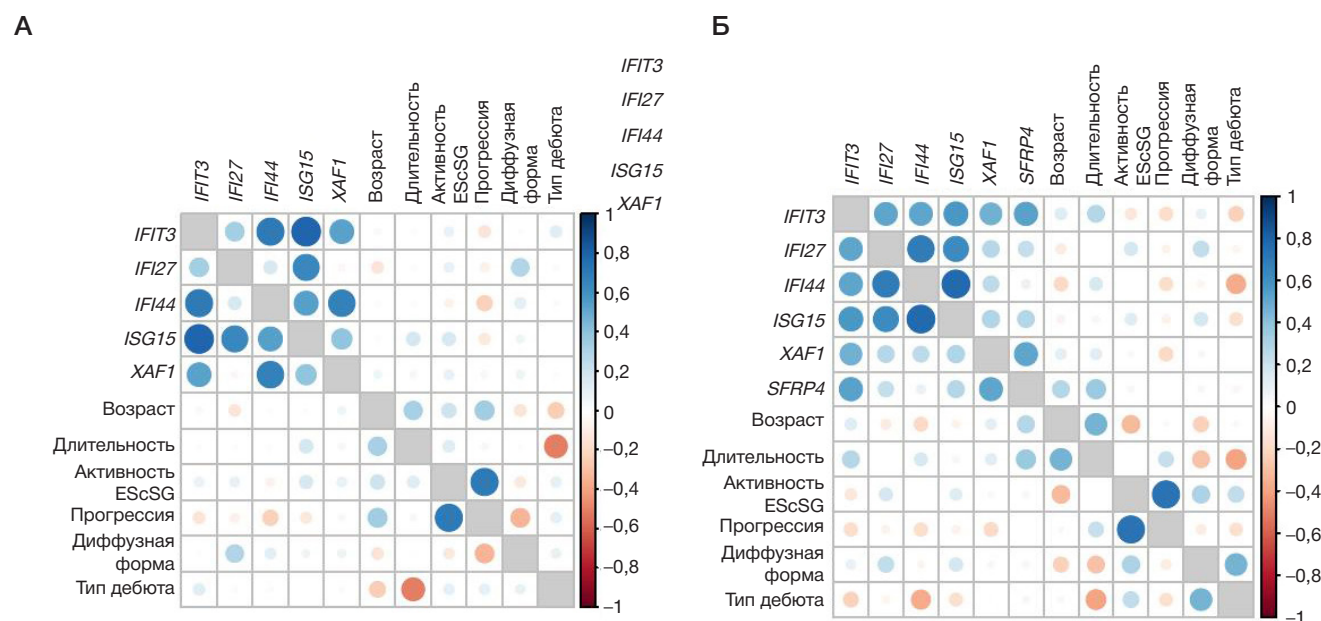


Рис. 3. Матрица корреляции уровня экспрессии генов IFN-I-сигнатуры (*IFI44*, *IFIT3*, *ISG15*, *IFI27*, *XAF1*) в образцах и клинических признаков в группе пациентов с ССД для образцов периферической крови ($n = 35$) (А) и для образцов пораженной кожи ($n = 23$) (Б). Экспрессия гена *SFRP4* добавлена, как маркер заболевания. Цвет круга показывает знак и силу корреляции: синий — положительная, красный — отрицательная; чем насыщеннее цвет, тем ближе $|r|$ к 1. Размер круга пропорционален модулю коэффициента корреляции Спирмена

Таблица 4. Значения корреляции между уровнем экспрессии генов IFN-I-сигнатуры (*IFI44*, *IFIT3*, *ISG15*, *IFI27*, *XAF1*) в образцах и клиническими признаками в группе пациентов с ССД в образцах крови ($n = 35$), **(4A)** и в образцах кожи ($n = 23$) **(4B)**

4A	<i>IFIT3</i>	<i>IFIT27</i>	<i>IFI44</i>	<i>ISG15</i>	<i>XAF1</i>	Возраст	Длительность	Активность (EScSG)	Прогрессия	Диффузная форма	Тип дебюта
<i>IFIT3</i>	1,00	0,16	0,49	0,63	0,63	0,03	0,01	0,24	0,06	0,08	0,11
<i>IFIT27</i>	0,16	1,00	-0,04	0,77	-0,17	-0,03	0,10	0,06	0,03	0,27	-0,09
<i>IFI44</i>	0,49	-0,04	1,00	0,38	0,64	-0,13	-0,22	-0,08	-0,08	-0,13	0,24
<i>ISG15</i>	0,63	0,77	0,38	1,00	0,24	0,00	0,00	0,16	0,08	0,21	0,06
<i>XAF1</i>	0,63	-0,17	0,64	0,24	1,00	-0,08	0,04	0,06	-0,13	0,04	0,00
Возраст	0,03	-0,03	-0,13	0,00	-0,08	1,00	0,31	0,18	0,32	-0,12	-0,16
Длительность	0,01	0,10	-0,22	0,00	0,04	0,31	1,00	0,15	0,07	-0,14	-0,36
Активность (EScSG)	0,24	0,06	-0,08	0,16	0,06	0,18	0,15	1,00	0,60	-0,02	0,20
Прогрессия	0,06	0,03	-0,08	0,08	-0,13	0,32	0,07	0,60	1,00	-0,34	0,12
Диффузная форма	0,08	0,27	-0,13	0,21	0,04	-0,12	-0,14	-0,02	-0,34	1,00	0,15
Тип дебюта	0,11	-0,09	0,24	0,06	0,00	-0,16	-0,36	0,20	0,12	0,15	1,00

4B	<i>IFIT3</i>	<i>IFIT27</i>	<i>IFI44</i>	<i>ISG15</i>	<i>XAF1</i>	<i>SFRP4</i>	Возраст	Длительность	Активность (EScSG)	Прогрессия	Диффузная форма	Тип дебюта
<i>IFIT3</i>	1,00	0,79	0,82	0,80	0,79	0,22	-0,36	0,13	0,01	-0,15	0,23	-0,19
<i>IFIT27</i>	0,79	1,00	0,87	0,74	0,59	0,03	-0,36	-0,09	0,15	-0,09	0,34	-0,08
<i>IFI44</i>	0,82	0,87	1,00	0,87	0,52	-0,05	-0,51	-0,07	0,13	-0,09	0,28	-0,24
<i>ISG15</i>	0,8	0,74	0,87	1,00	0,54	0,05	-0,57	-0,04	0,21	0,02	0,31	-0,20
<i>XAF1</i>	0,79	0,59	0,52	0,54	1,00	0,22	-0,32	0,16	0,02	-0,19	0,16	-0,12
<i>SFRP4</i>	0,22	0,03	-0,05	0,05	0,22	1,00	0,37	0,22	-0,07	0,13	0,17	-0,15
Возраст	-0,36	-0,36	-0,51	-0,57	-0,32	0,37	1,00	0,34	-0,25	-0,02	-0,19	0,05
Длительность	0,13	-0,09	-0,07	-0,04	0,16	0,22	0,34	1,00	-0,01	0,16	-0,39	-0,34
Активность (EScSG)	0,01	0,15	0,13	0,21	0,02	-0,07	-0,25	-0,01	1,00	0,7	0,32	0,35
Прогрессия	-0,15	-0,09	-0,09	0,02	-0,19	0,13	-0,02	0,16	0,7	1,00	-0,1	-0,11
Диффузная форма	0,23	0,34	0,28	0,31	0,16	0,17	-0,19	-0,39	0,32	-0,1	1,00	0,45

показано, что экспрессия IFN-ассоциированных генов в коже согласуется с аналогичными изменениями в периферической крови [42]. Эти и другие наблюдения указывают на информативность оценки IFN-I-сигнатуры в образцах крови пациентов с ССД [18].

Клинические признаки тяжести заболевания (активность по EScSG, прогрессия, диффузная форма) заметно коррелируют между собой, но демонстрируют лишь слабые и неоднородные связи с IFN-I-сигнатурой. Таким образом, применимость разработанной тест-системы для стратификации пациентов и прогноза успешности терапии ингибиторами рецептора IFN-I следует оценивать независимо от тяжести и формы заболевания.

В связи с тем что уровень оцениваемой IFN-I-сигнатуры у некоторых пациентов с ССД находится в зоне значений, близких к контролю (рис. 2), и не выявлена корреляция между экспрессией генов и тяжестью заболевания (рис. 3), можно предположить у пациентов с ССД наличие различных иммунологических паттернов, кроме паттерна активации интерферона I типа (по аналогии с описанными в [26] паттернами при СКВ). Наличие у пациентов с ССД как значимо более высоких, так и низких (на уровнях контрольной группы) уровней экспрессии IFN-индуцированных генов может свидетельствовать о необходимости стратификации пациентов для прогноза эффекта от терапии антителами к рецептору интерферона.

С учетом текущих клинических исследований ингибитора рецептора IFN-I при ССД (DAISY; NCT05631227) [37]

повышенное значение IFN-I-сигнатуры потенциально может служить критерием отбора пациентов и инструментом мониторинга эффективности ответа на терапию блокатором рецепторов интерферона (анифролумаб). Схожесть сигнальных путей для ССД и СКВ, связанных с интерфероном [14, 23, 42], а также имеющиеся данные об эффективности анифролумаба при СКВ [43], позволяют предположить, что использование данного препарата при ССД тоже может быть высокоэффективным для пациентов, имеющих высокие значения интерфероновой сигнатуры.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ССД, по сравнению со здоровыми донорами, отмечено повышение экспрессии интерферон-индуцированных генов как в образцах крови, так и в образцах периферической крови, что указывает на вовлеченность интерферонов I типа в патогенез ССД. Уровень экспрессии IFN-I-индуцированных генов имеет тенденцию к корреляции в образцах крови и пораженных участках кожи. Разработанная RT-qPCR-панель, включающая IFN-I-индуцируемые гены (*IFI27*, *IFI44*, *IFIT3*, *ISG15*, *XAF1*), обладает потенциалом для стратификации пациентов с ССД, а также для оценки эффективности таргетной терапии блокаторами рецепторов интерферона (в случае одобрения данной терапии для ССД). Для проверки данного вывода требуется проведение дополнительного

исследования корреляции между снижением уровня интерфероновой подписи и улучшения состояния пациентов с ССД при терапии антителами к рецептору интерферона. Для анализа интерфероновой сигнатуры методом RT-PCR с использованием предложенных генов

можно рекомендовать использование периферической крови пациентов с ССД, так как данный биоматериал более доступен, менее инвазивен и более воспроизводим при потенциально сопоставимой информативности с образцами кожи.

Литература

- Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (6): 1017–26. DOI: 10.1093/rheumatology/ker269. PMID: 21900368.
- Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44 (2): 208–19. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
- Nikpour M, Baron M. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26 (2): 131–7. DOI: 10.1097/BOR.000000000000027.
- Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. EUSTAR group. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (11): 1897–905. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
- Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17 (2): 59–63. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31820e7e8d.
- Furst DE, Fernandes AW, Iorga SR, Greth W, Bancroft T. Epidemiology of systemic sclerosis in a large US managed care population. *J Rheumatol*. 2012; 39 (4): 784–6. DOI: 10.3899/jrheum.111106.
- Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRD, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, Brazil. *Rev Bras Reumatol (Engl Ed)*. 2017; 57 (2): 107–14. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.09.005.
- Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Molberg Ø, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (9): 1600–5. DOI: 10.1093/rheumatology/kes076.
- Bajraktari IH, Berisha I, Berisha M, et al. Incidence, prevalence and clinical manifestations of systemic sclerosis in Dukagjini plain. *Mater Sociomed*. 2013; 25 (1): 14–18. DOI: 10.5455/msm.2013.25.14-18.
- El Adssi H, Cirstea D, Virion JM, Guillemin F, de Korwin JD. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in Lorraine, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42 (5): 530–38. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.10.001.
- Meier FM, Frommer KW, Dinser R, et al. EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (8): 1355–60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200742.
- Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillevin L, et al. Burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (10): 1770–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208121.
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: EUSTAR database study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (10): 1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264.
- Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, et al. Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (2): 589–98. DOI: 10.1002/art.27224.
- Gasparini G, Cozzani E, Parodi A. Interleukin-4 and interleukin-13 as possible therapeutic targets in systemic sclerosis. *Cytokine*. 2020; 125: 154799. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.154799.
- Wei L, Abraham D, Ong V. The Yin and Yang of IL-17 in systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2022; 13: 885609. DOI: 10.3389/fimmu.2022.885609.
- Skaug B, Assassi S. Type I interferon dysregulation in systemic sclerosis. *Cytokine*. 2020; 132: 154635. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.12.018.
- Farutin V, Pradines JR, Clifone NA, Ghavami A, Kurtagic E, Guess J, et al. Multiomic study of skin, peripheral blood, and serum: is serum proteome a reflection of disease process at the end-organ level in systemic sclerosis? *Arthritis Res Ther*. 2021; 23 (1): 259. DOI: 10.1186/s13075-021-02633-5.
- Насонов Е. Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2023; 61 (4): 397–420. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-397-420.
- Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Stypinska B, et al. Endosomal TLRs and interferons expression in SLE, SSc and MCTD. *Clin Exp Immunol*. 2021; 204 (1): 49–63. DOI: 10.1111/cei.13566.
- Yin H, Distler O, Shen L, et al. Endothelial response to type I interferon contributes to vasculopathy and fibrosis and predicts progression in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2024; 76 (1): 78–91. DOI: 10.1002/art.42662. PMID: 37488975.
- Tinazzi I, Mulipa P, Colato C, et al. SFRP4 expression is linked to immune-driven fibrotic conditions and correlates with skin and lung fibrosis in SSc. *J Clin Med*. 2021; 10 (24): 5820. DOI: 10.3390/jcm10245820.
- Насонов Е. Л., Авдеева А. С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (4): 452–61.
- Авдеева А. С., Четина Е. В., Черкасова М. В., Маркова Г. А., Артохов А. С., Дашизмаев Э. Б., и др. Экспрессия интерферон-стимулированных генов (интерфероновый «автограф») у пациентов с ревматоидным артритом: предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (6): 673–7. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-673-677>.
- Авдеева А. С., Четина Е. В., Маркова Г. А., Насонов Е. Л. Экспрессия интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии (предварительные результаты). Современная ревматология. 2021; 15 (5): 12–17.
- Avdeeva AS, Aleksankin AP, Chetina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Markova GA, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus — features of clinical and laboratory disorders. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2025; 522 (1): 315–22.
- Панафидина Т. А., Попкова Т. В., Горбунова Ю. Н., Кондратьева Л. В., Четина Е. В., Авдеева А. С., и др. Клиническое значение интерферонового статуса у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2025; 63 (1): 95–103.
- Алиев Д. Б., Гайдукова И. З. Интерферон-α и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания. РМЖ. 2022; 6: 3–6.
- Авдеева А. С., Четина Е. В., Горбунова Ю. Н., Панафидина Т. А., Попкова Т. В. Интерфероновый «автограф» у пациентов с системной красной волчанкой — взаимосвязь с лабораторными и клиническими показателями. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (8): 530–5.
- Brkic Z, van Bon L, Cossu M, van Helden-Meeuwsen CG, Vonk MC, Knaapen H, et al. The interferon type I signature is present in systemic sclerosis before overt fibrosis and might contribute to its pathogenesis through high BAFF gene expression and high collagen synthesis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (8): 1567–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207392.
- Kakkar V, Assassi S, Allanore Y, et al. Type 1 interferon activation in systemic sclerosis: a biomarker, a target or the culprit. *Curr Opin Rheumatol*. 2022; 34 (6): 357–64. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000907.
- Mutovina Z, Golovina O, Zhurina T, Zagrebneva A, Shagina I, Myshkin M, et al. Increased type 1 interferon signature in systemic scleroderma patients suggests unexplored therapeutic options. *International Journal of Rheumatic Diseases: Volume 27, Issue S3 Special Issue: APLAR 26th Asia-Pacific League of Associations*

- for Rheumatology Congress, 21–25 August 2024.
33. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of SSc: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2025; 84 (1): 29–40. DOI: 10.1136/ard-2024-226430.
 34. Khanna D, Denton CP, Assassi S, et al. DAISY study design and rationale: anifrolumab in SSc (phase 3). *Clin Exp Rheumatol.* 2024; 42 (8): 1635–44. DOI: 10.55563/clinexp/rheumatol/s8qcyu.
 35. van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (11): 2737–47. DOI: 10.1002/art.38098.
 36. Valentini G, et al. EScSG preliminary activity criteria: construct validity. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 901–03. DOI: 10.1136/ard.62.9.901.
 37. Bong D, et al. Brief guide to RT-qPCR. *Molecules and Cells.* 2024; 47 (12): 100141. DOI: 10.1016/j.mocell.2024.100141.
 38. Чудаков Д. М., Турчанинова М. А., Британова О. В., Шагина И. А., Мутовина З. Ю., авторы. Диагностическая тест-система для оценки функционального состояния системы интерферона при аутоиммунных воспалительных заболеваниях. Патент 2845958 от 28.08.2025 г. Доступно по ссылке: <https://fips.ru/EGD/22f31495-c376-4c27-9260-553d619511a9>.
 39. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 513–45. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231.
 40. Lozhkov AA, Plotnikova MA, Egorova MA, Baranovskaya IL, Elpaeva EA, Klotchenko SA, et al. Simultaneous Detection of RIG-1, MDA5, and IFIT-1 Expression Is a Convenient Tool for Evaluation of the Interferon-Mediated Response. *Viruses.* 2022; 14 (10): 2090. DOI: 10.3390/v14102090.
 41. Егорова М. А., Плотнокова М. А., Ложков А. А., Власов П. К., Васин А. В., авторы. Многопараметрическая тестовая система для количественного определения мРНК генов RIG-1, IFIT-1, IFIH-1 методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Патент RU2782428C1. 09.03.2023. Доступно по ссылке: <https://patents.google.com/patent/RU2782428C1/ru>.
 42. Higgs BW, Liu Z, White B, Zhu W, White WI, Morehouse C, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (11): 2029–36. DOI: 10.1136/ard.2011.150326.
 43. Morand EF, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in SLE (TULIP-1/2). *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (4): e282–e292. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00317-9.
- ## References
1. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (6): 1017–26. DOI: 10.1093/rheumatology/ker269. PMID: 21900368.
 2. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44 (2): 208–19. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
 3. Nikpour M, Baron M. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26 (2): 131–7. DOI: 10.1097/BOR.000000000000027.
 4. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. EUSTAR group. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (11): 1897–905. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
 5. Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17 (2): 59–63. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31820e7e8d.
 6. Furst DE, Fernandes AW, Iorga SR, Greth W, Bancroft T. Epidemiology of systemic sclerosis in a large US managed care population. *J Rheumatol.* 2012; 39 (4): 784–6. DOI: 10.3899/jrheum.111106.
 7. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRD, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, Brazil. *Rev Bras Reumatol (Engl Ed).* 2017; 57 (2): 107–14. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.09.005.
 8. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Molberg Ø, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (9): 1600–5. DOI: 10.1093/rheumatology/kes076.
 9. Bajraktari IH, Berisha I, Berisha M, et al. Incidence, prevalence and clinical manifestations of systemic sclerosis in Dukagjini plain. *Mater Sociomed.* 2013; 25 (1): 14–18. DOI: 10.5455/msm.2013.25.14-18.
 10. El Adssi H, Cirstea D, Virion JM, Guillemin F, de Korwin JD. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in Lorraine, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42 (5): 530–38. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.10.001.
 11. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, et al. EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (8): 1355–60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200742.
 12. Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillemin L, et al. Burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (10): 1770–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208121.
 13. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: EUSTAR database study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (10): 1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264.
 14. Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, et al. Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (2): 589–98. DOI: 10.1002/art.27224.
 15. Gasparini G, Cozzani E, Parodi A. Interleukin-4 and interleukin-13 as possible therapeutic targets in systemic sclerosis. *Cytokine.* 2020; 125: 154799. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.154799.
 16. Wei L, Abraham D, Ong V. The Yin and Yang of IL-17 in systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2022; 13: 885609. DOI: 10.3389/fimmu.2022.885609.
 17. Skaug B, Assassi S. Type I interferon dysregulation in systemic sclerosis. *Cytokine.* 2020; 132: 154635. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.12.018.
 18. Farutin V, Pradines JR, Cilfone NA, Ghavami A, Kurtagic E, Guess J, et al. Multiomic study of skin, peripheral blood, and serum: is serum proteome a reflection of disease process at the end-organ level in systemic sclerosis? *Arthritis Res Ther.* 2021; 23 (1): 259. DOI: 10.1186/s13075-021-02633-5.
 19. Nasonov EL. Sovremennaya koncepciya autoimuniteta v revmatologii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2023; 61 (4): 397–420. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-397-420. Russian.
 20. Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Stypinska B, et al. Endosomal TLRs and interferons expression in SLE, SSc and MCTD. *Clin Exp Immunol.* 2021; 204 (1): 49–63. DOI: 10.1111/cei.13566.
 21. Yin H, Distler O, Shen L, et al. Endothelial response to type I interferon contributes to vasculopathy and fibrosis and predicts progression in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2024; 76 (1): 78–91. DOI: 10.1002/art.42662. PMID: 37488975.
 22. Tinazzi I, Mulipa P, Colato C, et al. SFRP4 expression is linked to immune-driven fibrotic conditions and correlates with skin and lung fibrosis in SSc. *J Clin Med.* 2021; 10 (24): 5820. DOI: 10.3390/jcm10245820.
 23. Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunovospalitel'nye revmaticheskie zabolevaniya, svyazannye s interferonom tipa I: novye dannye. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2019; 57 (4): 452–61. Russian.
 24. Avdeeva AS, CHetina EV, CHerkasova MV, Markova GA, Artyuhov AS, Dashinimaev EB, et al. Ekspressiya interferon-stimulirovannykh genov (interferonovyy «avtograf») u pacientov s revmatoidnym artritom: predvaritel'nye rezul'taty. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2020; 58 (6): 673–7. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-673-677>. Russian.
 25. Avdeeva AS, CHetina EV, Markova GA, Nasonov EL. Ekspressiya interferon-stimulirovannykh genov u pacientov s revmatoidnym artritom na fone anti-V-kletочноj terapii (predvaritel'nye rezul'taty) Sovremennaya revmatologiya. 2021; 15 (5): 12–17. Russian.
 26. Avdeeva AS, Aleksankin AP, CHetina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Markova GA, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus — features of clinical and laboratory disorders. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2025; 522 (1): 315–22.
 27. Panafidina TA, Popkova TV, Gorbunova YuN, Kondratyeva LV,

- CHetina EV, Avdeeva AS, et al. Klinicheskoe znachenie interferonovogo statusa u pacientov s sistemnoj krasnoj volchankoj. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2025; 63 (1): 95–103. Russian.
28. Aliev DB, Gajdukova IZ. Interferon- α i osobennosti sistemnoj krasnoj volchanki u pacientov s yuvenil'nym i vzroslym nachalom zabolevaniya. RMZH. 2022; 6: 3–6. Russian.
 29. Avdeeva AS, CHetina EV, Gorbunova YuN, Panafidina TA, Popkova TV. Interferonovyy «avtograf» u pacientov s sistemnoj krasnoj volchankoj – vzaimosvyaz' s laboratornymi i klinicheskimi pokazatelyami. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2025; 70 (8): 530–5. Russian.
 30. Brkic Z, van Bon L, Cossu M, van Helden-Meeuwsen CG, Vonk MC, Knaapen H, et al. The interferon type I signature is present in systemic sclerosis before overt fibrosis and might contribute to its pathogenesis through high BAFF gene expression and high collagen synthesis. Ann Rheum Dis. 2016; 75 (8): 1567–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207392.
 31. Kakkar V, Assassi S, Allanore Y, et al. Type 1 interferon activation in systemic sclerosis: a biomarker, a target or the culprit. Curr Opin Rheumatol. 2022; 34 (6): 357–64. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000907.
 32. Mutovina Z, Golovina O, Zhurina T, Zagrebneva A, Shagina I, Myshkin M, et al. Increased type 1 interferon signature in systemic scleroderma patients suggests unexplored therapeutic options. International Journal of Rheumatic Diseases: Volume 27, Issue S3 Special Issue: APLAR 26th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, 21–25 August 2024.
 33. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of SSc: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2025; 84 (1): 29–40. DOI: 10.1136/ard-2024-226430.
 34. Khanna D, Denton CP, Assassi S, et al. DAISY study design and rationale: anifrolumab in SSc (phase 3). Clin Exp Rheumatol. 2024; 42 (8): 1635–44. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/s8qcyu.
 35. van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2013; 65 (11): 2737–47. DOI: 10.1002/art.38098.
 36. Valentini G, et al. EScSG preliminary activity criteria: construct validity. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 901–03. DOI: 10.1136/ard.62.9.901.
 37. Bong D, et al. Brief guide to RT-qPCR. Molecules and Cells. 2024; 47 (12): 100141. DOI: 10.1016/j.mocell.2024.100141.
 38. Chudakov DM, Turchaninova MA, Britanova OV, Shagina IA, Mutovina ZYu, avtory. Diagnosticheskaya test-sistema dlya ocenki funkcional'nogo sostoyaniya sistemy interferona pri autoimunnyh vospalitel'nyh zabolevaniyah. Patent 2845958 ot 28.08.2025 g. Dostupno po ssylke: <https://fips.ru/EGD/22f31495-c376-4c27-9260-553d619511a9>. Russian.
 39. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. Annu Rev Immunol. 2014; 32: 513–45. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231.
 40. Lozhkov AA, Plotnikova MA, Egorova MA, Baranovskaya IL, Elpaeva EA, Klotchenko SA, et al. Simultaneous Detection of RIG-1, MDA5, and IFIT-1 Expression Is a Convenient Tool for Evaluation of the Interferon-Mediated Response. Viruses. 2022; 14 (10): 2090. DOI: 10.3390/v14102090.
 41. Egorova MA, Plotnikova MA, Lozhkov AA, Vlasov PK, Vasin AV, avtory. Mnogoparametricheskaya testovaya sistema dlya kolichestvennogo opredele niya mRNK genov RIG-1, IFIT-1, IFIH-1 metodom OT-PCR v real'nom vremeni. Patent RU2782428C1. 09.03.2023. Dostupno po ssylke: <https://patents.google.com/patent/RU2782428C1/ru>. Russian.
 42. Higgs BW, Liu Z, White B, Zhu W, White WI, Morehouse C, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (11): 2029–36. DOI: 10.1136/ard.2011.150326.
 43. Morand EF, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in SLE (TULIP-1/2). Lancet Rheumatol. 2022; 4 (4): e282–e292. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00317-9.