

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 571.27

## ИНТЕРФЕРОН-ЗАВИСИМЫЕ ГЕНЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Шамитова Е.Н., Дубинкина М.А., Хамидуллова Э.Р.

ФГБОУ «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары,  
e-mail: milena.dubinkina.02@mail.ru, hamidullovae33@gmail.com

Интерфероны типа 1 (ИФН1) являются ключевыми молекулами противовирусной защиты, а также мощными медиаторами воспаления. В 2003 г. было впервые установлено, что в клетках крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) наблюдалась повышенная экспрессия целого ряда генов, индуцированных интерферонами типа 1. Данный феномен получил название интерфероновой сигнатуры (type 1 interferon signature) или интерферонового профиля. В дальнейшем паттерны экспрессии, свидетельствующие о наличии ИФН1-профиля, были обнаружены при разнообразных аутоиммунных и аутовоспалительных состояниях, которые либо наследуются в соответствии с законами Менделя, либо относятся к многофакторным заболеваниям. Количественным показателем, позволяющим оценить степень гиперактивации ИФН1-пути, является так называемый интерфероновый индекс (interferon score). Несмотря на то, что сложно выявить уровень ИФН1 в крови, разработаны несколько методов, позволяющих решить данную проблему. Изначально применяется разновидность метода ELISA-SingleMolecularArray, в дальнейшем, после выделения наиболее информативных ИФН1-индуцированных генов, основными методами являются ПЦР в реальном времени и технология NanoString. В настоящем обзоре обсуждаются возможные причины изменения экспрессии интерферон-зависимых генов, клинико-лабораторные подходы к анализу интерферонового индекса, а также практическое использование этого индикатора для диагностики различных заболеваний.

**Ключевые слова:** интерфероны типа 1, ИФН1, интерфероновый индекс, интерферопатии, аутоиммунные заболевания

## INTERFERON I SIGNATURE FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DISEASES OF THE IMMUNE SYSTEM

Shamitova E.N., Dubinkina M.A., Khamidullova E.R.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary,  
e-mail: milena.dubinkina.02@mail.ru, hamidullovae33@gmail.com

Type 1 interferons (IFN1) are key antiviral defense molecules as well as potent inflammatory mediators. In 2003, for the first time, it was found that in the blood cells of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), there is an increased expression of a number of genes induced by type 1 interferons. This phenomenon has been called the interferon signature (type 1 interferon signature) or interferon profile. Subsequently, expression patterns indicating the presence of an IFN1 profile have been found in various autoimmune and autoinflammatory conditions that are either inherited according to the laws of Mendel or are multifactorial diseases. A quantitative indicator that allows you to assess the degree of hyperactivation of the IFN1 pathway is the so-called, interferon index (interferon score). Although it is difficult to determine the level of IFN1 in the blood, several methods have been developed to solve this problem. Initially, a variation of the ELISA-SingleMolecularArray method is used; later, after the selection of the most informative IFN1-induced genes, the main methods are real-time PCR and NanoString technology. This review discusses the possible causes of changes in the expression of interferon-dependent genes, clinical and laboratory approaches to the analysis of the interferon index, as well as the practical use of this indicator for the diagnosis of various diseases.

**Keywords:** type I interferons, interferon score, interferonopathy, autoimmune disease

Интерфероны – набор биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты (вирусная инфекция, антигенное и митогенное воздействие). На сегодня выявлено свыше 300 различных эффектов интерферонов, среди которых подавление роста внутриклеточных и внеклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы; индукция противоопухолевого ответа; подавление или усиление продукции антител; стимуляция макрофагов; усиление фагоци-

тоза; активация цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени; усиление презентации по механизму МНС I и II классов; усиление или ингибирование активностей ряда клеточных ферментов; усиление цитотоксического действия двухнитевых РНК; подавление гиперчувствительности замедленного типа. Экспрессия генов интерферонов в основном не является конститутивной, а индуцируется в клетке в ответ на внедрение вирусов и бактерий (или их продуктов). Изучение уровней экспрессии генов, относящихся

к системе интерферонов, позволит, например, исследовать состоятельность иммунного ответа при инфицировании вирусами, оценить иммуногенность и реактогенность вакцинных препаратов, проследить формирование специфического клеточно-опосредованного ответа.

Цель исследования – проанализировать современные литературные данные изучения профилей экспрессии интерферон-зависимых генов для диагностики заболевавшей иммунной системы.

### Материалы и методы исследования

Материалы и методы исследования: зарубежные и российские научные источники по теме «Интерферон-зависимые гены в диагностике заболеваний иммунной системы».

Интерфероны типа 1 (ИФН1), наиболее известными представителями которых являются интерфероны  $\alpha$  и  $\beta$ , относятся к семейству цитокинов с противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Основным биологическим свойством ИФН1 является способность подавлять синтез вирусных белков, воздействовать на другие этапы репродукции вирусных частиц, включая отпочковывание дочерних популяций. Рекомбинантные интерфероны используются для лечения гепатитов В и С, рассеянного склероза и некоторых опухолей [1]. Оценка влияния вариантов генов интерферона на предрасположенность к хронизации HCV-инфекции показала, что осуществляется взаимосвязь гепатита С с генотипами AA гена OAS1, CC гена OAS3, GG гена PKR, GG гена ИФН- $\alpha$  и TT гена ИФН- $\gamma$ . Носители AA генотипа и аллеля A гена OAS1 наиболее подвержены риску заболевания.

Паттерн-распознающие рецепторы (PRR) усиливают секрецию интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  преимущественно в ответ на распознавание вирусных нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). К данным рецепторам можно отнести расположенные в эндосомах: TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, а также цитозольные сенсоры нуклеиновых кислот RIG1, MDA5 и cGAS.

Помимо микробных патогенов, паттерн-распознающие рецепторы могут быть активированы за счет молекул из поврежденных тканей или апоптотических клеток; нарушение распознавания собственных нуклеиновых кислот играет важнейшую роль в развитии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний [2].

Все ИФН1 связываются с гетеродимерным рецептором IFNAR, который имеется на поверхности клеток. Посредством активации нескольких сигнальных каска-

дов, в первую очередь канонического пути JAK/STAT, происходит усиление экспрессии ряда интерферонов и интерферон-индуцируемых генов (IFN-response genes, IRG) [3]. Точная функция многих из них пока не изучена, однако некоторые, такие как IRF5 и TLR7, стимулируют продукцию интерферона типа 1 [4]. При этом паттерны экспрессии IRG специфичны для определенных типов клеток. Лишь ограниченное число этих молекул гиперэкспрессируется повсеместно и стабильно вне зависимости от того, какой именно стимул вызвал активацию сигнального каскада.

В норме индукция, интенсивность и продолжительность интерферонового ответа строго регулируется. Избыточная активация ИФН1-каскада может приводить к крайне неблагоприятным для организма последствиям – таким как, развитию тромботической микроангиопатии [5]. Нарушение регуляции ИФН1-опосредованного пути лежит в основе патогенеза редких моногенных заболеваний, которые получили название интерферопатий типа 1. К ним относятся синдромы Айкарди – Гутьерес (прогрессирующая энцефалопатия с дебютом в раннем детском возрасте), Синглтон – Мертен (кардиоваскулярные заболевания с кальцификацией аорты, остеопоретические проявления, зубные и скелетные аномалии, псориазическое поражение кожи), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышением температуры (CAN-DLE), STING-ассоциированная васкулопатия с началом в детском возрасте (SAVI) и т.д. Так же гиперактивация ИФН1-каскада обнаружена при целом ряде аутоиммунных заболеваний многофакторной этиологии, в частности при системной красной волчанке (СКВ), ювенильном дерматомиозите (ЮДМ), системной склеродермии и т.д. [6].

*Причины гиперактивации ИФН1-пути.* Увеличение секреции ИФН-1 в ответ на вирусную инфекцию зачастую происходит в плазмацитоидных дендритных клетках. Эта активация запускается и за счет эндогенных стимулов, например образования аутоантител и иммунных комплексов, содержащих РНК или ДНК [7]. Генерация аутоантител может быть, в частности, связана с процессом нетоза (NETosis) – разновидности программированной клеточной гибели нейтрофилов с высвобождением так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET). Деконденсированный хроматин, имеющийся в составе нейтрофильных ловушек, может индуцировать продукцию альфа-интерферона дендритными клетками [8].

Компоненты комплемента в норме осуществляют удаление иммунных комплексов и апоптотических клеток, стимулируя их фагоцитоз моноцитами. При дефиците «ранних» компонентов этой системы иммунные комплексы связываются вместо моноцитов с плазматоидными дендритными клетками, что приводит к активации продукции ИФН1 [9]. В случае моногенных интерферопатий одним из механизмов гиперактивации ИФН1-пути является повышенная чувствительность сенсоров нуклеиновых кислот – паттерн-распознающих рецепторов (MDA5, RIG-1, STING) – к собственным или чужеродным нуклеиновым кислотам. В частности, роль мутаций гена IFIH1, кодирующего белок-сенсор MDA5, выявляется при целом ряде заболеваний, включая синдром Айкарди – Гутьерес, Сингтон – Мертен, моногенные формы СКВ и т.д. [10].

Кроме того, гиперактивация ИФН1 может наблюдаться при нарушении метаболизма нуклеиновых кислот, например дефекты активности нуклеаз TREX1, SAMHD1, ADAR1, RNASEH2A, RNASEH2B, DNASE1, DNASE1L3 и т.д. В конечном счёте в цитоплазме накапливаются иммуногенные фрагменты собственной ДНК или РНК, которые подвергаются утилизации [11].

В некоторых ситуациях гиперактивация ИФН1 происходит вследствие дефекта молекул, принимающих непосредственное участие в ИФН1-сигнальный путь.

Наконец, существует группа заболеваний, при которых точный механизм гиперактивации интерферонового пути неизвестен. К таким болезням относятся, в частности, синдромы СОРА (COatomerProteincomplexsubunitAlpha) и PRAAS (proteasome-associated autoinflammatory syndrome) [12].

*Методы детекции интерферонового профиля.* Прямая детекция уровня ИФН1 в крови пациентов крайне затруднительна, поскольку его физиологические концентрации очень низки. В связи с этим применение традиционного иммуноферментного анализа (ELISA) невозможно. Показано, что эта проблема может быть преодолена путем использования ультрочувствительной разновидности метода ELISA – Single Molecular Array (Simoa), недавно предложенной компанией Quanterix. Simoa допускает выявление аттомольярной концентрации ИФН $\alpha$ , а также детектирование всех 13 типов ИФН $\alpha$  [13]. Этот метод успешно использовался для мониторинга уровня ИФН $\alpha$  у пациентов с СКВ и идиопатическими воспалительными миопатиями. Однако из-за необходимости приобретения специального оборудова-

ния и реагентов ограничивает применение Simoa, поэтому косвенные методы выявления гиперактивации интерферонового пути по-прежнему доминируют.

Впервые повышение экспрессии ряда интерферон-индуцируемых генов было выявлено у пациентов с СКВ с помощью метода РНК-микрочипов [14, 15]. Данный феномен получил название интерферонового сигнатуры (IFN1 signature, ИФН1-сигнатура, ИФНС). В дальнейшем ряд исследований подтвердил устойчивое наличие характерного паттерна экспрессии ИФН1-зависимых генов у больных с СКВ, а также выявил его присутствие у пациентов с рядом других ревматологических заболеваний (дерматомиозит, системная склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, синдром Айкарди – Гутьерес [16, 17]. Несмотря на то, что профиль гиперэкспрессии ИФН1-зависимых генов обладает определенной специфичностью при различных заболеваниях, по-видимому, можно выделить несколько «универсальных» генов, стабильно отражающих наличие активации интерферонового сигнального каскада. После того, как удалось выделить наиболее информативные ИФН1-индуцированные гены, основными методами детекции ИФНС стали количественная ПЦР в реальном времени (с предварительной обратной транскрипцией РНК) и, в меньшей степени, технология NanoString [18]. В отличие от ПЦР в режиме реального времени, метод NanoString основан на прямой гибридизации молекул РНК со специфическими пробами, содержащими уникальные идентификаторы (баркоды); это позволяет снизить погрешности косвенного измерения транскриптов, возникающие на этапе обратной транскрипции. Сравнение ПЦР и NanoString продемонстрировало хорошую конкордантность двух методов; при этом преимуществом NanoString является большая степень автоматизации процесса [19]. В то же время ПЦР, в отличие от NanoString, не является «закрытой» системой и не требует специального оборудования, т.е. оценка ИФН1-сигнатуры может проводиться практически в любой современной молекулярно-генетической лаборатории.

Значительное повышение ИФН1-индекса выявлено при ряде редких интерферопатий – например, дефиците аденозин-дезаминазы 2 (DADA2), синдромах CANDLE, SAVI [20, 21], системной волчанке [22] – соответственно, данный тест может оказать существенную помощь в диагностике этих состояний. Определение ИФН1-индекса в совокупности с изучением цитокинового профиля и секвенированием

нового поколения позволило выделить несколько неизвестных нозологических форм в группе пациентов с недифференцированными системными аутовоспалительными заболеваниями [23].

Некоторые исследователи используют менее универсальные сочетания транскриптов, выделяя индексы IFN-A и IFN-B [24] и добиваясь большей специфичности. Сравнение данных измерения ИФН1-индекса, полученных в разных лабораториях, представляется проблематичным, учитывая использование разных панелей генов, разных исследуемых состояний и разных контрольных групп. Недавнее методологическое исследование показало, что проблему нормализации данных можно решить за счет использования стандартного набора пулированных образцов здоровых индивидуумов, верифицированных методом РНК-секвенирования [25].

На результат также могут повлиять и особенности преаналитического этапа. Для обеспечения сохранности РНК кровь исследуемых помещается в специальные пробирки. По данным некоторых авторов, использование разных преаналитических систем может приводить к различиям в результатах измерения экспрессии [26], в том числе и при оценке экспрессии ИФН-индуцированных генов IFI44L и IFIT1 [27]. В то же время исследование базовой и интерферон-индуцированной экспрессии в цельной крови здоровых доноров свидетельствует о хорошей корреляции между образцами, хранившимися в разных пробирках [28].

*Прогностическое значение интерферонового профиля.* Исследования транскриптома свидетельствуют, что пациенты с низким и высоким ИФН1-индексом могут различаться в активности течения различных ревматических заболеваний [29]. По всей видимости, развитие ИФН1-сигнатуры является ранним событием в патогенезе СКВ и других аутоиммунных состояний, поэтому величина ИФН1-индекса может иметь прогностическое значение. В частности, из 118 пациентов с повышенным уровнем антинуклеарного фактора (АНФ) и наличием максимум одного симптома СКВ у 14 больных в течение года развилась СКВ и у 5 – первичный синдром Шегрена (аутоиммунное системное поражение соединительной ткани, проявляющееся вовлечением в патологический процесс желез внешней секреции, главным образом слюнных и слезных, и хроническим прогрессирующим течением). У всех пациентов, развивших аутоиммунное заболевание, уровни IFN-score A и, в более значительной степени,

IFN-score B оказались выше по сравнению с теми, у кого заболевание не прогрессировало [30]. В то же время в другом исследовании у бессимптомных субъектов, позитивных в отношении наличия антинуклеарных антител, ИФН1-профиль коррелировал с титром антител, но не являлся предиктором развития системного аутоиммунного заболевания [31]. Повышение индекса было значимо ассоциировано с низким уровнем компонентов комплемента C3 и C4, наличием специфических антител и повышенным уровнем IgG, что свидетельствует о более высоком риске прогрессирования заболевания. У пациентов с СКВ повышенный уровень ИФН1-индекса коррелировал с поражением кожи, алопецией и более высокими значениями индекса клинической активности SLEDAI [32, 33].

*Связь с активностью ревматических заболеваний.* Результаты свидетельствуют, что связь между ИФН1-индексом и клиническими параметрами активности СКВ, системной склеродермии и синдрома Шегрена зависит от уровня экспрессии гена BAFF (B-cell activating factor) [34]. Во многих работах была выявлена связь между активностью кожного поражения при дерматомиозите и наличием ИФН1-сигнатуры [35, 36].

Информация, полученная отечественными ревматологами, свидетельствует о наличии позитивного соотношения между величиной ИФН1-индекса, уровнем экспрессии ИФН1-стимулированного гена EPST11 и длительностью терапии метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом [37].

*Подходы к патогенетической терапии.* Укоренение важнейшей роли гиперактивации ИФН1-пути в развитии аутоиммунных заболеваний привело к попыткам фармакологического подавления ИФН-сигнатуры. Достаточно успешным оказалось блокирование ИФН1-сигнального каскада с помощью ингибиторов янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) [38]; мощная иммуносупрессия приводит к развитию оппортунистических инфекций у некоторых пациентов с интерферопатиями. Применение человеческих моноклональных антител к ИФН-α продемонстрировало неплохие результаты в отношении снижения ИФН1-индекса и снижения показателя активности СКВ и дерматомиозита [39, 40]. Перспективным подходом является непосредственное воздействие на главные продуценты ИФН1 – плазматические дендритные клетки посредством блокирования лектина BDCA2 (Blood dendritic cell antigen 2), экспрессируемого на их поверхности.

### Заклучение

Исследование ИФН1-сигнатур является перспективным направлением современной ревматологии. Определение ИФН1-индекса может эффективно использоваться для мониторинга активности как многофакторных аутоиммунных заболеваний, так и редких моногенных интерферопатий и аутовоспалительных синдромов. С технической точки зрения оценка этого показателя с помощью ПЦР в режиме реального времени обладает хорошей воспроизводимостью и может быть внедрена в любой лаборатории, обладающей соответствующим оборудованием.

### Список литературы

- Rizza P., Moretti F., Belardelli F. Recent advances on the immuno-modulatory effects of IFN- $\alpha$ : Implications for cancer immunotherapy and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2010. Vol. 43. No. 3. P. 204–209.
- Barrat F.J., Crow M.K., Ivashkiv L.B. Interferon target-gene expression and epigenomic signature in health and disease. *Nat. Immunol.* 2019. No. 20. P. 1574–1583.
- Hertzog P., Forster S., Samarajiwa S. Systems biology of interferon responses. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011. Vol. 31. No. 1. P. 5–11.
- Forster S. Interferon signatures in immune disorders and disease. *Immunol. Cell Biol.* 2012. No. 90. P. 520–27.
- Kavanagh D., McGlasson S., Jury A., Williams J., Scolding N., Bellamy C. et al. Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature. *Blood*. 2016. Vol. 128. No. 24. P. 2824–2833.
- Demirkaya E., Sahin S., Romano M., Zhou Q., Aksentjevich I. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. No. 3. P. 712.
- Rönnblom L. The type I interferon system in the etiology of autoimmune diseases. *Ups. J. Med. Sci.* 2011. No. 18. P. 227–237.
- Hakkim A., Fürnrohr B.G., Amann K., Laube B., Abed U.A., Brinkmann V. et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107. No. 21. P. 9813–9818.
- Hagberg N., Rönnblom L. Systemic Lupus Erythematosus – A Disease with a Dysregulated Type I Interferon System. *Scand. J. Immunol.* 2015. No. 82. P. 199–207.
- Rice G.I., Del Toro Duany Y., Jenkinson E.M., Forte G.M.A., Anderson B.H., Ariando G. et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46. No. 5. P. 503–509.
- Demirkaya E., Sahin S., Romano M., Zhou Q., Aksentjevich I. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. No. 3. P. 712.
- Davidson S., Steiner A., Harapas C.R., Masters S.L. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018. Vol. 20. No. 7. P. 38.
- Rodero M.P., Decalf J., Bondet V., Hunt D., Rice G.I., Werneke S. et al. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. *J. Exp. Med.* 2017. Vol. 214. No. 5. P. 1547–1555.
- Bennett L., Palucka A.K., Arce E., Cantrell V., Borvak J., Banchereau J. et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 197. No. 6. P. 711–723.
- Liu M., Liu J., Hao S., Wu P., Zhang X., Xiao Y. et al. Higher activation of the interferon-gamma signaling pathway in systemic lupus erythematosus patients with a high type I IFN score: relation to disease activity. *Clin. Rheumatol.* 2018. Vol. 37. No. 10. P. 2675–2684.
- Psarras A., Emery P., Vital E.M. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017. No. 56. P. 1662–1675.
- Bodewes I.L.A., Versnel M.A. Interferon activation in primary Sjögren's syndrome: recent insights and future perspective as novel treatment target. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018. Vol. 14. No. 10. P. 817–829.
- Lamot L., Niemietz I., Brown K.L. Methods for type I interferon detection and their relevance for clinical utility and improved understanding of rheumatic diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019. Vol. 37. No. 6. P. 1077–1083.
- Pescarmona R., Belot A., Villard M., Besson L., Lopez J., Mosnier I. et al. Comparison of RT-qPCR and Nanostring in the measurement of blood interferon response for the diagnosis of type I interferonopathies. *Cytokine*. 2019. No. 113. P. 446–452.
- Kim H., De Jesus A.A., Brooks S.R., Liu Y., Huang Y., Vantrien R. et al. Development of a Validated Interferon Score Using NanoString Technology. *J. Interf. Cytokine Res.* 2018. Vol. 38. No. 4. P. 171–185.
- Skrabl-Baumgartner A., Plecko B., Schmidt W.M., König N., Her-shfield M., Gruber-Sedlmayr U. et al. Autoimmune phenotype with type I interferon signature in two brothers with ADA2 deficiency carrying a novel CECR1 mutation. *Pediatr. Rheumatol.* 2017. Vol. 15. No. 1.
- König N., Fiehn C., Wolf C., Schuster M., Cura Costa E., Tüngler V. et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. No. 2. P. 468–472.
- De Jesus A.A., Hou Y., Brooks S., Malle L., Biancotto A., Huang Y. et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130. No. 4. P. 1669–1682.
- El-Sherbiny Y.M., Psarras A., Yusof M.Y.M., Hensor E.M.A., Tooze R., Doody G. et al. A novel two-score system for interferon status segregates autoimmune diseases and correlates with clinical features. *SciRep.* 2018. Vol. 8. No. 1.
- Pin A., Monasta L., Taddio A., Piscianz E., Tommasini A., Tesser. An Easy and Reliable Strategy for Making Type I Interferon Signature Analysis Comparable among Research Centers. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2019. Vol. 9. No. 3.
- Yip L., Fuhlbrigge R., Atkinson M.A., Fathman C.G. Impact of blood collection and processing on peripheral blood gene expression profiling in type 1 diabetes. *BMC Genomics* 2017. Vol. 18. No. 1. P. 1–16.
- Skogholt A.H., Ryeng E., Erlandsen S.E., Skorpen F., Schönberg S.A., Sætrum P. Gene expression differences between PAX gene and Tempus blood RNA tubes are highly reproducible between independent samples and biobanks. *BMC Res. Notes*. 2017. Vol. 10. No. 1. P. 136.
- Lamot L., Niemietz I., Brown K.L. Comparable type I interferon score determination from PAX gene and Tempus whole blood RNA collection and isolation systems. *BMC Res. Notes*. 2019. Vol. 12. No. 1.
- Brohawn P.Z., Streicher K., Higgs B.W., Morehouse C., Liu H., Illei G. et al. Type I interferon gene signature test-low and-high patients with systemic lupus erythematosus have distinct gene expression signatures. *Lupus* 2019. Vol. 28. No. 13. P. 1524–1533.
- Md Yusof M.Y., Psarras A., El-Sherbiny Y.M., Hensor E.M.A., Dutton K., Ul-Hassan S. et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: Prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. No. 10.
- Wither J., Johnson S.R., Liu T., Noamani B., Bonilla D., Lisnevskaja L. et al. Presence of an interferon signature in indi-

- viduals who are antinuclear antibody positive lacking a systemic autoimmune rheumatic disease diagnosis. *ArthritisRes. Ther.* 2017. Vol. 19. No. 1.
32. Lambers W.M., De Leeuw K., Doornbos-Van Der Meer B., Diercks G.F.H., Bootsma H., Westra J. Interferon score is increased in incomplete systemic lupus erythematosus and correlates with myxovirus-resistance protein A in blood and skin. *ArthritisRes. Ther.* 2019. Vol. 21. No. 1.
33. Rigolet M., Hou C., Baba Amer Y., Aouizerate J., Periou B., Gherardi R.K. et al. Distinct interferon signatures stratify inflammatory and dysimmune myopathies. *RMD Open* 2019. Vol. 5. No. 1.
34. Brkic Z., Maria N.I., Van Helden-Meeuwsen C.G., Van De Merwe J.P., Van Daele P.L., Dalm V.A. et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjögren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. No. 5. P. 728–35.
35. Reed A.M., Peterson E., Bilgic H., Ytterberg S.R., Amin S., Hein. M.S. et al. Changes in novel biomarkers of disease activity in juvenile and adult dermatomyositis are sensitive biomarkers of disease course. *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. No. 12. P. 4078–4086.
36. Kim H., Gunter-Rahman F., McGrath J.A., Lee E., De Jesus A.A., Targoff I.N. et al. Expression of interferon-regulated genes in juvenile dermatomyositis versus Mendelian autoinflammatory interferonopathies. *Arthritis ResTher.* 2020. Vol. 22. No. 1.
37. Авдеева А.С., Четина Е.В., Черкасова М.В., Маркова Г.А., Артюхов А.С., Дашинамаев Э.Б., Насонов Е.Л. Экспрессия интерферон-стимулированных генов (интерфероновый «автограф») у пациентов с ревматоидным артритом: предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология.* 2020. № 58 (6). С. 673–677.
38. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лиля А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология.* 2020. № 58 (1). С. 62–69.
39. Khamashta M., Merrill J.T., Werth V.P., Furie R., Kalunian K., Illei G.G. et al. Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann.Rheum.Dis.* 2016. Vol. 75. No. 1. P. 1909–1916.
40. Higgs B.W., Zhu W., Morehouse C., White W.I., Brohawn P., Guo X. et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- $\alpha$  monoclonal antibody, shows target neutralization of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. No. 1. P. 256–362.