

Экспрессия интерферон-стимулированных генов (интерфероновый «автограф») у пациентов с ревматоидным артритом: предварительные результаты

А.С. Авдеева¹, Е.В. Четина¹, М.В. Черкасова¹, Г.А. Маркова¹, А.С. Артюхов²,
Э.Б. Дашинамаев^{2,3}, Е.Л. Насонов^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А
²НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
³ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН 119334, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, д. 26
⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования. Оценить экспрессию интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 20 больных с РА. Все пациенты получали терапию метотрексатом в стабильной дозе (Me 15 [10–17,5] мг) не менее 4 недель. Для оценки интерферонового «автографа» (Type I IFN Gene Signature – IFNGS) были отобраны пять генов (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPSTII*). Экспрессию *IFI44L* и *IFIT1* определить не удалось, и в дальнейшем анализе учитывались три гена – *MX1*, *EPSTII*, *RSAD2*. Исходный уровень экспрессии *MX1* – 11,48 [5,45–19,38], *EPSTII* – 12,83 [5,62–19,64], *RSAD2* – 5,16 [2,73–10,4] и *IFNGS* – 10,3 [5,18–17,12] у пациентов с РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами – 1,26 [0,73–1,6], 1,06 [0,81–1,48], 0,93 [0,72–1,19] и 1,09 [0,92–1,42] соответственно ($p < 0,05$). IFNGS был обнаружен у 15 (75%) пациентов, отсутствовал – у 5 (15%) больных. Выявлена позитивная корреляционная взаимосвязь IFNGS и уровня экспрессии *EPSTII* с длительностью терапии метотрексатом ($r = 0,46$, $p = 0,03$). Среди пациентов, получавших метотрексат более одного года, отмечалась тенденция к более высокому уровню экспрессии *EPSTII* (10,74 [12,6–32,8]) и ИФН score (16,2 [8,9–38,3]) по сравнению с больными, принимавшими метотрексат менее года (9,67 [5,4–14,2] и 7,9 [4,5–13,4]); ($p = 0,06$).

Заключение. Предварительные результаты по оценке IFNGS свидетельствуют о повышенной экспрессии интерферон-стимулированных генов у пациентов с РА, что может иметь значение для прогнозирования течения заболевания и персонализации терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерфероновый «автограф», интерферон-стимулированные гены
Для цитирования: Авдеева АС, Четина ЕВ, Черкасова МВ, Маркова ГА, Артюхов АС, Дашинамаев ЭБ, Насонов ЕЛ. Оценка экспрессии интерферон-стимулированных генов (интерферонового «автографа») у пациентов с ревматоидным артритом (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):673–677.

THE EXPRESSION OF INTERFERON-STIMULATED GENES (INTERFERON «SIGNATURE») IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (PRELIMINARY RESULTS)

Anastasiya S. Avdeeva^{1*}, Elena V. Tchetingina¹, Mariya V. Cherkasova¹, Galina A. Markova¹, Alexander S. Artyuhov²,
Erdem B. Dashinimaev^{2,3}, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

Objective. To assess the expression of interferon-stimulated genes in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. Twenty patients with RA were examined. All patients received methotrexate therapy at a stable dose (Me 15 [10–17.5] mg) for at least 4 weeks. To assess the Type I IFN gene signature (IFNGS) we selected five genes (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPSTII*). The expression of *IFI44L* and *IFIT1* could not be determined, and further analysis took into account three genes – *MX1*, *EPSTII*, *RSAD2*.

Results. Baseline level of *MX1* expression – 11.48 [5.45–19.38], *EPSTII* – 12.83 [5.62–19.64], *RSAD2* – 5.16 [2.73–10.4] and IFN score – 10.3 [5.18–17.12] in patients with rheumatoid arthritis was significantly higher compared with healthy donors – 1.26 [0.73–1.6], 1.06 [0.81–1.48], 0.93 [0.72–1.19], and 1.09 [0.92–1.42] respectively, $p < 0.05$. IFN signature was found in 15 (75%) patients, was absent – in 5 (15%) patients. A positive correlation was found between the IFNGS and the level of *EPSTII* expression with the duration of methotrexate therapy ($r = 0.46$, $p = 0.03$). Among patients who received methotrexate therapy for more than one year, there was a tendency to a higher level of *EPSTII* expression (10.74 [12.6–32.8]) and IFNGS (16.2 [8.9–38.3]) compared with patients taking methotrexate for less than a year (9.67 [5.4–14.2] and 7.9 [4.5–13.4]), ($p = 0.06$).

Conclusion. Preliminary results on the assessment of IFNGS indicate an increased expression of IFN-stimulated genes in patients with RA, which may be important for predicting the course of the disease and personalizing therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis, interferon signature, interferon-stimulated genes

For citation: Avdeeva AS, Tchetingina EV, Cherkasova MV, Markova GA, Artyuhov AS, Dashinimaev EB, Nasonov EL. The expression of interferon-stimulated genes (interferon signature) in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results). *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6): 673–677 (in Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-673-677

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным

воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

³Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences 119334, Russian Federation, Moscow, Vavilova str., 26

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Авдеева Анастасия Сергеевна, 9056249400@mail.ru
Contacts: Avdeeva Anastasia, 9056249400@mail.ru

Поступила 26.10.2020
Принята 13.11.2020

факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета [2], отличается выраженной гетерогенностью [3], что позволяет рассматривать это заболевание как клинико-иммунологический синдром [4]. Среди широкого спектра иммунологических механизмов РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) особое внимание привлекает нарушение регуляции синтеза интерферонов (ИФН) типа I [5–7], которые включают большую группу цитокинов, с одной стороны, подавляющих репликацию вирусов и координирующих врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответы, а с другой, участвующих в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления [8]. В контексте молекулярной характеристики гиперпродукции ИФН типа I при заболеваниях человека этот параметр получил название «ИФН типа I генный автограф» (Type I IFN gene signature – IFNGS), наиболее часто тестируемыми генами в рамках которого являются *IFIT3*, *IFI44L*, *IFI35*, *IFI44*, *MX1*, *MX2*, *OAS1*, *OAS2*, *OAS3* и *SIGLEC1* [9]. Однако данные, касающиеся частоты обнаружения IFNGS, связи с клинико-лабораторными характеристиками РА и эффективностью терапии, немногочисленны и противоречивы [10–14], что и послужило основанием для проведения данного пилотного исследования.

Материал и методы

Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА [15], наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» (табл. 1).

Как видно из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (медиана – 39,5 мес.), серопозитивные по IgM

ревматоидному фактору (IgM РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию. Все пациенты получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе не менее 4 недель, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сутки в пересчете на преднизолон.

Определение СОЭ осуществляли стандартным методом по Вестергрену (норма – ≤30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка СРБ, IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Для определения уровня СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность – 0,175 мг/л); нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания), верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл. Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1b, ИЛ-1Pa, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, PDGF bb, RANTES, ФНО-α, VEGF) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (Bio-Rad, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): для ИЛ-1b – 10,2; для ИЛ-1Pa – 1287,4; ИЛ-2 – 153,6; ИЛ-4 – 10,9; ИЛ-5 – 10,6; ИЛ-6 – 39,6; ИЛ-7 – 287,7; ИЛ-8 – 50,2; ИЛ-9 – 307,5; ИЛ-10 – 554,6; ИЛ-12 – 53,6; ИЛ-13 – 110,4; ИЛ-15 – 66,8; ИЛ-17 – 471,3; Eotaxin – 1616;

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных ревматоидным артритом (n=20)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, n	2/18
Возраст, лет, Me [25–75-й перцентили]	61,5 [54,0–66,5]
Длительность заболевания, месяцев, Me [25–75-й перцентили]	39,5 [20,0–84,0]
Рентгенологическая стадия: I/II/III/IV, n	2/13/4/1
DAS28, Me [25–75-й перцентили]	5,6 [4,9–6,8]
HAQ, Me [25–75-й перцентили]	1,7 [1,2–2,3]
СОЭ, мм/ч, Me [25–75-й перцентили]	45,0 [19,5–80,0]
СРБ, мг/мл, Me [25–75-й перцентили]	12,3 [8,9–42,5]
IgM РФ, МЕ/мл, Me [25–75-й перцентили]	197,0 [83,2–492,5]
Позитивный, n	18
Негативный, n	2
АЦЦП, Ед./мл, Me [25–75-й перцентили]	161,8 [98,3–300,0]
Позитивный, n (%)	20

Примечание. DAS-28 – disease activity score, HAQ – Health Activity Questionnaire, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, IgM РФ – ревматоидный фактор IgM, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

FGF-basic – 71,8; G-CSF – 52,5; GM-CSF – 261,1; IFN- γ – 4298,7; IP-10 – 20219,7; MCP-1 – 280,1; MIP-1 α – 42,7; MIP-1 β – 165,9; ФНО- α – 145,9; VEGF – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при –70 °С.

Для оценки IFNGS были отобраны пять генов (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPSTII*). Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А» (ИнтерЛабСервис, Москва). Реакцию обратной транскрипции проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» (ИнтерЛабСервис, Москва). Для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) и наборы для экспрессии генов (Applied Biosystems, США): *IFI44L* (Hs00915292_m1), *MX1* (Hs00895608_m1), *IFIT1* (Hs01675197_m1), *RSAD2* (Hs00369813_m1), *EPSTII* (Hs01566789_m1) [15]; β -актин использовали в качестве эндогенного контроля. Экспрессию *IFI44L* и *IFIT1* определить не удалось, и в дальнейшем анализе учитывались три гена – *MX1*, *EPSTII* и *RSAD2*. IFNGS был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0

(StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса; результаты представлены в виде медианы (*Me*) с интерквартильным размахом [25–75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходный уровень экспрессии *MX1* – 11,48 [5,45–19,38], *EPSTII* – 12,83 [5,62–19,64], *RSAD2* – 5,16 [2,73–10,4] у пациентов с РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами – 1,26 [0,73–1,6], 1,06 [0,81–1,48] и 0,93 [0,72–1,19] соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). IFNGS у пациентов с РА был также достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами – 10,3 [5,18–17,12] и 1,09 [0,92–1,42] ($p < 0,05$ в обоих случаях). Абсолютные значения экспрессии генов у пациентов с РА представлены в табл. 2.

IFNGS был обнаружен у 15 (75%) пациентов, отсутствовал – у 5 (15%) больных. Отмечена тенденция

Таблица 2. Уровни экспрессии ИФН-стимулированных генов у пациентов с РА и здоровых доноров

Пациент	EPST1	RSAD2	MX1	IFNGS	СРБ, мг/л	DAS28	ИЛ-6, пг/мл	IFN- γ , пг/мл	IP-10, пг/мл
Пациенты с РА									
1	9,76	0	3,62	4,46	61,1	6,79	108,5	314,8	2135,14
2	5,4	6,66	5,62	5,89	14,4	5,44	80,2	832,5	2635,23
3	39,65	0	75,39	38,3	9,2	6,14	38,7	162,9	3515,48
4	12,63	8,34	5,83	8,93	8,6	5,17	99,6	892,1	3552,2
5	1,17	3,69	19,93	8,26	37,1	6,57	590,7	1010,9	1934,8
6	28,03	16,61	18,83	21,15	10	3,96	15,9	169,1	1764,34
7	11,34	2,28	10,52	8,05	1,9	4,46	1017,4	3151,2	1806,92
8	17,59	9,72	13,36	13,56	55,1	5,7	179,5	172,2	3546,08
9	4,02	0,74	1,35	2,04	102	6,8	111,6	450,9	2809,54
10	9,57	5,12	8,56	7,75	39,5	5,35	518,1	2939,2	3289,94
11	3,83	3,17	5,25	4,08	46	8,4	286,3	53579	2555,15
12	3,22	3,72	5,27	4,07	44,4	6,99	3337,0	11953,2	12188,61
13	13,03	5,97	37,77	18,9	8,3	5,3	19,9	181,3	1990,31
14	14,24	18,22	13,54	15,33	10,2	4,15	95,1	1578,1	2576,96
15	47,39	46,59	69,07	54,35	9,7	5,64	104,1	714,6	2850,77
16	19,39	5,19	15,89	13,49	0,9	4,29	18,6	181,3	1530,23
17	19,89	4,54	10,62	11,68	9,8	4,68	31,5	317,52	1468,42
18	32,82	129,8	78,08	80,2	1,4	5,63	38,4	285,0	1447,09
19	16,77	11,04	12,34	13,38	48,7	6,9	480,0	6532,0	2471,01
20	5,84	2,28	5,08	4,4	21	7,19	106,78	175,2	2535,54
Контроль									
1	0,52	0,97	1,26	0,92	–	–	19,8	217,1	881,78
2	0,53	1,25	0,73	0,17	–	–	67,5	234,5	590,2
3	0,71	1,04	1,04	0,93	–	–	23,9	178,3	695,45
4	1,08	0,89	0,43	0,8	–	–	18,0	1691,1	681,24
5	2,11	0,72	1,82	1,55	–	–	198,0	187,4	400,8
6	1,03	0,88	1,49	1,13	–	–	19,3	228,7	405,45
7	1,88	2,09	1,69	1,88	–	–	15,0	172,2	649,39
8	0,92	0,46	1,91	1,09	–	–	14,3	150,3	507,08
9	0,91	2,26	1,32	1,48	–	–	17,39	199,4	572,87
10	1,52	1,13	1,6	1,42	–	–	27,1	228,7	660,58
11	1,38	0,59	0,67	0,88	–	–	20,9	228,7	1158,59
12	1,44	1,37	0,71	1,17	–	–	25,77	245,9	835,81

к повышению экспрессии ИФН-стимулированных генов у пациентов с большей длительностью заболевания. В группе больных с длительностью заболевания менее года ($n=3$) экспрессия *MXI* (5,1 [1,35–13,5]), *EPSTII* (5,84 [4,02–14,2]), *RSAD2* (2,28 [0,74–18,2]) и ИФН индекс (4,4 [2,1–15,3]) были ниже, по сравнению с больными с длительностью заболевания более года: *MXI* – 12,34 [5,8–19,9], *EPSTII* – 13,0 [9,6–19,9], *RSAD2* – 5,2 [3,7–9,7], ИФН индекс – 11,7 [7,8–18,9]. Однако в связи с малой численностью групп статистической достоверности получено не было. Была выявлена позитивная корреляционная взаимосвязь IFNGS и уровня экспрессии *EPSTII* с длительностью терапии МТ ($r=0,46$, $p=0,03$). Среди пациентов, получавших МТ более одного года, отмечалась тенденция к более высокому уровню экспрессии *EPSTII* (10,74 [12,6–32,8]) и IFNGS (16,2 [8,9–38,3]) по сравнению с больными, принимавшими МТ менее года (9,67 [5,4–14,2] и 7,9 [4,5–13,4]), ($p=0,06$). В связи с малой численностью группы обследованных больных оценка взаимосвязи IFNGS с активностью заболевания и уровнем цитокинов не проводилась и будет являться задачей дальнейших исследований.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о повышенной экспрессии ИФН-стимулированных генов у пациентов с РА (75%), что соответствует данным других авторов [10–14, 16–22]. Примечательно, что IFNGS обнаруживается в «доклинической» стадии и ассоциируется с развитием в дальнейшем достоверного РА [10], в первую очередь у АЦЦП-позитивных индивидуумов, имеющих риск развития РА [22]. Не выявлено ассоциации между наличием (и динамикой) экспрессии IFNGS, активностью РА (индекс DAS28 и его компоненты) и эффективностью терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [12, 13]. Другие авторы [14, 16], хотя и отметили определенную связь между IFNGS и активностью РА, обращают внимание на выраженную гетерогенность этого параметра у пациентов с ранним и развернутым РА. Например, FAN Cooles и соавт. [19] обнаружили достоверную корреляцию между IFNGS и активностью заболевания только при раннем РА, но не при развернутом РА. Клиническое значение определения ИФН типа I-стимулированных генов подчеркивается данными о том, что при РА базальная гиперэкспрессия IFNGS в определенной степени ассоциируется с резистентностью к анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб) [17, 18], БПВП (МТ и гидроксихлорохин) [19], эффективностью блокатора костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) [23], а данные, касающиеся эффективности ингибиторов фактора некроза

опухоли (ФНО)- α , противоречивы [21, 24]. Следует иметь в виду, что терапия ГК подавляет экспрессию IFNGS, что может затруднить интерпретацию результатов, касающихся изучения взаимосвязи между базальной экспрессией IFNGS и эффективностью терапии [20]. Поскольку у всех пациентов, вошедших в наше исследование, имел место развернутый РА, и они получали терапию ГК, это позволяет объяснить отсутствие связи между IFNGS и активностью заболевания.

Таким образом, нами успешно адаптирован метод определения IFNGS, который может быть использован для характеристики субтипа РА, характеризующегося гиперэкспрессией генов ИФН типа I, что создает предпосылки для совершенствования персонализированной терапии этого заболевания. Известно, что внутриклеточная сигнализация ИФН типа I опосредуется янус-киназой (JAK) и тирозинкиназой 2 (TYK2). Имеются данные о том, что ингибиторы JAK могут быть эффективны при моногенных и полигенных (системная красная волчанка и др.) ИВРЗ, классифицирующихся как «интерферопатии типа I» [25, 26]. Мы предполагаем, что IFNGS может быть биомаркером (эпигенетическим?) зависимого от ИФН типа I субтипа РА, при котором ингибиторы JAK могут обладать более высокой эффективностью, чем при других субтипах РА, особенно при ранней инициации терапии этими препаратами. Ранее было показано, что выявление IFNGS хорошо коррелирует с эффективностью моноклональных антител к ИФН- α (анифролумаб) при системной красной волчанке [27]. Исследования базальной экспрессии IFNGS, особенно в сочетании с протеомным анализом ИФН-зависимых белков [28], для выделения субтипов РА, прогнозирования исходов и эффективности терапии, представляет большой интерес и будет являться предметом наших дальнейших исследований.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 397 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» – АААА-А19-119021190149-0.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328–2337. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, Goldmann K, Rana S, Hackney JA, et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep*. 2019;28(9):2455–2470.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.091
- McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115–1123. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunovospalitel'nye revmaticheskie zabolovaniya, svyazannye s interferonom tipa I: novyye dannyye [Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452–461. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
- Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662–1675. DOI: 10.1093/rheumatology/kew431

7. Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214–228. DOI: 10.1038/nrrheum.2018.31
8. Banchereau R, Cepika AM, Banchereau J, Pascual V. Understanding human autoimmunity and autoinflammation through transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337–370. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052225
9. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513–545. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231
10. Lübbbers J, Brink M, van de Stadt LA, Vosslander S, Wasseling JG, van Schaardenburg D, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):776–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202753
11. van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, Voskuyl AE, Rustenburg F, Baggen JM, et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1008–14. DOI: 10.1136/ard.2006.063412
12. De Jong TD, Blits M, de Ridder S, Vosslander S, Wolbink G, Nurmohamed MT, et al. Type I interferon response gene expression in established rheumatoid arthritis is not associated with clinical parameters. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):290. DOI: 10.1186/s13075-016-1191-y
13. De Jong TD, Snoek T, Mantel E, van der Laken CJ, van Vollenhoven RF, Lems WF. Dynamics of the type I interferon response during immunosuppressive therapy in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2019;10:902. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00902
14. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López P, Ballina-García FJ, Suárez A. Heterogeneity of the type I interferon signature in rheumatoid arthritis: A potential limitation for its use as a clinical biomarker. *Front Immunol*. 2018;8:2007. DOI: 10.3389/fimmu.2017.02007
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. DOI: 10.1002/art.27584
16. Rodríguez-Carrio J, López P, Alperi-López M, Caminal-Montero L, Ballina-García FJ, Suárez A. IRF4 and IRGs delineate clinically relevant gene expression signatures in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2019;9:3085. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03085
17. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, Nurmohamed MT, Lems WF, Boers M. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R95. DOI: 10.1186/ar3819
18. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, van Roon JA, Vos K, van Westing DM, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3607–14. doi: 10.1002/art.27702.
19. Cooles FAH, Anderson AE, Lendrem DW, Norris J, Pratt AG, Hilkens CMU, et al. The interferon gene signature is increased in patients with early treatment-naive rheumatoid arthritis and predicts a poorer response to initial therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):445–448.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.026
20. de Jong TD, Vosslander S, Blits M, Wolbink G, Nurmohamed MT, van der Laken CJ. Effect of prednisone on type I interferon signature in rheumatoid arthritis: Consequences for response prediction to rituximab. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):78. DOI: 10.1186/s13075-015-0564-y
21. van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Rustenburg F, Cantaert T, van der Pouw Kraan TCTM, Baeten DL, et al. Regulation of IFN response gene activity during infliximab treatment in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R11. doi: 10.1186/ar2912.
22. Garcia-Montoya L, Wigston Z, Burska A, Mankia K, Vital E, Emery P. THU0015 Type I interferon signature predicts progression to inflammatory arthritis in ACPA+ at-risk individuals without clinical synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:220–221.
23. Yokoyama-Kokuryo W, Yamazaki H, Takeuchi T, Amano K, Kikuchi J, Kondo T, et al. Identification of molecules associated with response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):46. doi: 10.1186/s13075-020-2137-y
24. Wright HL, Thomas HB, Moots RJ, Edwards SW. Interferon gene expression signature in rheumatoid arthritis neutrophils correlates with a good response to TNFi therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):188–193. DOI: 10.1093/rheumatology/keu299
25. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы янус-киназ при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibitory janus-kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
26. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211–221. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196
27. Smith MA, Chiang CC, Zerrouki K, Rahman S, White WI, Streicher K, et al. Using the circulating proteome to assess type I interferon activity in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2020;10(1):4462. doi: 10.1038/s41598-020-60563-9.

Четина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Маркова Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>

Артюхов А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

Даширмаев Э.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5640-7139>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>