

Особенности цитокинового профиля пациентов с системной красной волчанкой: связь с интерфероновым «автографом»

А.С. Авдеева¹, М.Е. Диатроптов¹, Е.В. Четина¹, Ю.Н. Горбунова¹, Т.В. Попкова¹, Т.А. Панафидина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

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

Поступила 26.01.2026
Принята 30.04.2026

Цель исследования – оценить цитокиновый профиль пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в зависимости от наличия повышенной экспрессии интерферон (ИФН) стимулированных генов (ИСГ). **Материал и методы.** В анализ было включено 140 пациентов (123 (88%) женщины и 17 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ. Медиана длительности заболевания составила 3,0 [0,3; 12,0] года; SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 6,5 [4,0; 10,5], SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) – 0 [0; 2]. ИФН-статус (ИФН-счет) оценивали по экспрессии ИСГ (*MX1*, *RSAD2*, *EPST11*) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Исследование 48 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом мультиплексного иммунного анализа на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex, Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкциям фирмы-производителя. Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Результаты. Экспрессия ИСГ и ИФН-счет у пациентов с СКВ были статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). ИФН-«автограф» присутствовал у 103 (81,7%) и отсутствовал у 23 (18,3%) пациентов. При наличии ИФН-«автографа» отмечались более высокий уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 18 и лиганд семейства ФНО, вызывающий апоптоз (TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand), хемокинов (ИФН γ -индуцируемый протеин 10 (IP-10, interferon gamma-induced protein 10)), факторов роста (макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)), противовоспалительных цитокинов (антагонист рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1Ra)) и более низкий уровень фактора роста гепатоцитов.

Заключение. Иммунологический фенотип с наличием ИФН-«автографа» характеризуется более высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-18, TRAIL), хемокинов (IP-10), факторов роста (М-КСФ), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ra), что позволяет говорить о более высокой воспалительной активности у данной группы пациентов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цитокиновый профиль, интерфероновый «автограф», иммунофенотип

Для цитирования: Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Насонов ЕЛ. Особенности цитокинового профиля пациентов с системной красной волчанкой: связь с интерфероновым «автографом». *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(3):271–278.

FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DEPENDING ON THE PRESENCE OF AN INTERFERON SIGNATURE

Anastasia S. Avdeeva¹, Mikhail E. Diatropov¹, Elena V. Tchetina¹, Yulia N. Gorbunova¹, Tatiana V. Popkova¹, Tatiana A. Panafidina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim – to evaluate the cytokine profile of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) depending on the presence of increased expression of interferon (IFN) stimulated genes.

Materials and methods. The analysis included 140 patients (123 (88%) women and 17 (12%) men) with a confirmed diagnosis of SLE. Disease duration was 3.0 [0.3; 12.0] years, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) score was 6.5 [4.0; 10.5] points, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) – 0 [0; 2] points. IFN status was assessed by the expression of IFN-stimulated genes (*MX1*, *RSAD2*, *EPST11*) using real-time polymerase chain reaction. A study of 48 serum cytokines was performed using a multiplex immunoassay based on xMAP suspension microarray technology (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex, Bio-Rad Laboratories, USA) according to the manufacturer's instructions. The control group consisted of 13 healthy donors matched for gender and age.

Results. Expression of IFN-stimulated genes and the IFN score were significantly higher in patients with SLE compared to healthy donors ($p < 0.05$). The IFN signature was present in 103 (81.7%) patients and absent in 23 (18.3%) patients. Patients with the IFN signature had higher levels of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL) 18, TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)), chemokines (IP-10 (interferon gamma-induced protein 10)), growth factors (macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), anti-inflammatory cytokines (IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)), and lower levels of hepatocyte growth factor.

Conclusion. The immunological phenotype with the IFN signature is characterized by higher levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-18, TRAIL), chemokines (IP-10), growth factors (M-CSF), and anti-inflammatory cytokines (IL-1Ra), which suggests higher inflammatory activity in this group of patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, cytokine profile, interferon signature, immunophenotype

For citation: Avdeeva AS, Diatropov ME, Tchetina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Panafidina TA, Nasonov EL. Features of the cytokine profile of patients with systemic lupus erythematosus depending on the presence of an interferon signature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(3):271–278 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2026-271-278

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Для СКВ характерно наличие в сыворотке высоких титров органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточно-ядра [1]. Патогенез СКВ характеризуется многообразием нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в первую очередь активацией аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, продуцирующих широкий спектр аутоантител, дисрегуляцией продукции цитокинов, дефектами клиренса апоптотических клеток и иммунных комплексов; нарушениями врожденного иммунного ответа, проявляющимися в избыточной продукции интерферонов (ИФН) I типа дендритными клетками (ДК) [2–10].

Основная роль ИФН I типа – это реализация противовирусного иммунного ответа, а также ряда иммуностимулирующих свойств, в том числе индукция созревания и активация миелоидных ДК, поляризация иммунного ответа по Th1 (T helper 1) типу, активация В-лимфоцитов, стимуляция продукции антител и переключения класса иммуноглобулинов [7, 8]. Активность ИФН I типа обычно измеряется на основании экспрессии ИФН-стимулированных генов (ИСГ), которую называют «интерфероновым автографом» [8]. Наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью и активностью СКВ [9, 10]. Так, пациенты с повышенным уровнем ИФН I типа имели больше диагностических критериев заболевания, у них чаще развивались поражение центральной нервной системы, почек и выраженные гематологические нарушения.

Важную роль в патогенезе СКВ играет и дисрегуляция продукции цитокинов. Цитокины участвуют во многих реакциях иммунитета и воспаления, включая презентацию антигенов и активацию иммунных клеток. В ряде работ была продемонстрирована повышенная экспрессия цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1-го типа (Th1) (интерлейкин (ИЛ) 2, ИФН- γ) [11, 12], Th2 (ИЛ-6, ИЛ-10) [13, 14] у пациентов с СКВ, что говорит об активации Т- и В-клеточного звеньев иммунитета [15]. Важную роль играет и ИЛ-12, регулирующий продукцию Th1-цитокинов, нарушая баланс Th1/Th2), уровень которого статистически значимо повышен у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами [16–18]. Повышение уровня ИФН γ -индуцируемого протеина 10 (IP-10, interferon γ -inducible protein 10) коррелирует с активностью заболевания и поражением почек: с его эффектами связывают привлечение Т-клеток памяти, естественных киллерных клеток и плазматических клеток в очаги воспаления. W.E. O’Gorman и соавт. [19] изучили цитокиновый профиль CD14⁺-моноцитов и выявили повышенную экспрессию моноцитарного хемотаксического белка 1 (МХБ-1) и антагониста рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1Ра) у детей с СКВ; экспрессия была одинакова у клинически гетерогенных пациентов и воспроизводилась в экспериментальных исследованиях (при обработке моноцитов здоровых лиц кровью пациентов с СКВ). Подобный цитокиновый профиль моноцитов не наблюдался у пациентов с ревматоидным артритом [20], что может свидетельствовать о различных иммунологических нарушениях при данных заболеваниях. Учитывая, что сывороточная концентрация хемокинов CXCL10 (IP-10), CCL2 (МХБ-1) и CCL19 (макрофагального белка воспаления 3В), регулируемых ИФН, значительно повышена при СКВ, тесно коррелирует с активностью волчанки и обострением заболевания,

а ИФН-«автограф» присутствует у 60–80% пациентов с СКВ, представляется актуальным оценить цитокиновый профиль пациентов с СКВ в зависимости от наличия повышенной экспрессии ИСГ.

Материал и методы

В одноцентровое одномоментное открытое наблюдательное исследование включено 140 пациентов (123 (88%) женщины и 17 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [21]. Медиана возраста на момент включения составила 34 [26; 41] года. Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протоколы № 25 от 23.12.2021 и № 07 от 13.03.2025). Критерии невключения: возраст моложе 18 лет или старше 70 лет; применение любых генно-инженерных биологических препаратов в течение последних 2 лет; наличие беременности/лактации; наличие тяжелой сопутствующей патологии (острые инфекции и обострение хронических инфекционных заболеваний, тяжелое поражение центральной нервной системы (судороги, психоз, делирий, галлюцинации, кома), любые злокачественные новообразования или предраковые состояния) на момент обследования и в анамнезе за последние 5 лет; алкогольная и наркотическая зависимости; параллельное участие в клинических исследованиях различных препаратов. Клинические и иммунологические проявления СКВ на момент включения пациентов в исследование представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические и иммунологические проявления системной красной волчанки на момент включения больных в исследование (n=140)

Параметры	Значение
Конституциональные:	
– лихорадка	10 (7)
– лимфаденопатия	10 (7)
– потеря веса	21 (15)
Поражение кожи:	
48 (34)	
– фотодерматит	8 (6)
– «бабочка»	30 (21)
– подострая кожная красная волчанка	8 (6)
– хроническая кожная красная волчанка	18 (13)
– нерубцовая алопеция	32 (23)
Язвы слизистой оболочки	
10 (7)	
Суставно-мышечные:	
– артрит/артралгии	46 (33)
– миалгии	9 (6)
Серозит	24 (17)
Нефрит	40/140 (29)
Класс ВН по данным нефробиопсии:	
24/40 (60)	
– II	1/24 (4)
– III	6/24 (25)
– IV	8/24 (33,5)
– V	8/24 (33,5)
– VI	1/24 (4)

Продолжение таблицы 1

Параметры	Значение
Нейропсихические проявления	10 (7)
Мигрень	23 (16)
Гематологические нарушения:	64 (46)
– лейкопения/лимфопения	52 (37)
– тромбоцитопения	8 (6)
– аутоиммунная гемолитическая анемия	28 (20)
Иммунологические нарушения:	139 (99)
– АНФ \geq 1/160	139 (99)
– анти-дсДНК+	97 (69)
– анти-Sm+	16 (11)
– гипокомплементемия	89 (64)
– аФЛ+	34 (24)
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	19 (13)
Сосудистые нарушения:	
– феномен Рейно	19 (14)
– язвенно-некротический васкулит	4 (3)
– ливедо	33 (24)
– АФС	15 (11)
Миокардит	1 (1)
Интерстициальные заболевания легких	14 (10)
Синдром Шегрена	51 (36)
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,5 [4,0; 10,5]
Активность СКВ:	
– ремиссия (SLEDAI-2K=0)	10 (7)
– низкая (SLEDAI-2K=1–4)	44 (31,5)
– умеренная (SLEDAI-2K=5–10)	51 (36,5)
– высокая (SLEDAI-2K=11–19)	20 (14)
– очень высокая (SLEDAI-2K \geq 20)	15 (11)
SDI (n=125), Me [25-й; 75-й перцентили]:	0 [0; 2]
– SDI=0	61 (49)
– SDI=1	30 (24)
– SDI=2	14 (11)
– SDI \geq 3	20 (16)

Примечание: данные представлены как n (%), если не указано иначе; ВН – волчаночный нефрит; АНФ – антиядерный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; АФС – антифосфолипидный синдром; SLEDAI-2K – индекс активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); Me – медиана; СКВ – системная красная волчанка; SDI – индекс повреждения (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index)

При включении в исследование медиана длительности СКВ составила 3,0 [0,3; 12,0] года; медиана индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 6,5 [4,0; 10,5]; медиана индекса повреждения SDI (SLICC/American College of Rheumatology Damage Index) – 0 [0; 2]. На момент включения в исследование основными клиническими проявлениями СКВ являлись: гематологические нарушения (46%) с преобладанием лейкопении (37%); поражение кожи (34%) и суставов (артрит/артралгии; 33%); волчаночный нефрит (29%) с преобладанием IV и V классов (по 33,5%) по данным нефробиопсии; ливедо (24%); нерубцовая алопеция (23%); серозит (17%) и интерстициальные заболевания легких (10%). Подавляющее большинство пациентов (99%) были позитивны по антиядерному фактору и антителам к двуспиральной

ДНК (анти-дсДНК; 69%), имели гипокомплементемии по C3- и/или C4-компонентам комплемента (64%). Сопутствующий антифосфолипидный синдром [22] и синдром Шегрена [23] обнаружены у 11% и 36% пациентов соответственно.

Из лекарственных препаратов наибольшее число больных, включенных в исследование, принимали глюкокортикоиды (84%) в низких дозах (медиана дозы – 10,0 [7,5; 20,0] мг/сут. в пересчете на преднизолон) в сочетании с гидроксихлорохином (81%) в дозе 200 мг/сут. Иммунодепрессанты на момент включения использовались реже (у 35% пациентов), в основном микофенолата мофетил (21%), циклофосфамид, метотрексат и азатиоприн – в единичных случаях. Кроме того, 20 (14%) из 140 пациентов не получали медикаментозную терапию – это были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но самостоятельно отменившие лечение. Генно-инженерные биологические препараты (преимущественно ритуксимаб), согласно критериям включения, применялись более 2 лет назад у 10% пациентов.

Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Клинические признаки, входящие в классификационные критерии SLICC 2012 г., устанавливали на основании соответствующих дефиниций; поражение кожи диагностировалось врачом-дерматологом и было поделено на три подтипа: острое, подострое и хроническое [21]. Активность СКВ определялась с помощью индекса SLEDAI-2K [24]. Для оценки необратимых органических повреждений применяли индекс SDI [25].

Уровень антиядерного фактора определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках с использованием коммерческого набора реагентов (AESKU, ФРГ). Специфические аутоантитела к отдельным ядерным антигенам, включая анти-дсДНК, антитела к рибонуклеопротеиду массой 70 кДа (анти-РНП-70), антитела к C1q-компоненту комплемента (анти-C1q), антитела к Smith- (анти-Sm), Ro/SSA- (анти-Ro/SSA) и La/SSB-антигену (анти-La/SSB), антифосфолипидные антитела (IgG/IgM-антитела к кардиолипину (IgG/IgM аКЛ), IgG/IgM-антитела к β 2-гликопротеину I (IgG/IgM α 2-ГПИ)), определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов (Euroimmun, ORGENTEC Diagnostika, ФРГ). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, нормальные значения составляли: анти-дсДНК – 0,0–100,0 МЕ/мл; анти-РНП-70 – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-C1q – 0,0–10,0 Ед/мл; анти-Sm – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-Ro/SSA – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-La/SSB – 0,0–25,0 Ед/мл; IgG аКЛ – 0,0–10,0 GPL; IgM аКЛ – 0,0–7,0 MPL; IgG α 2-ГПИ – 0,0–8,0 Ед/мл; IgM α 2-ГПИ – 0,0–8,0 Ед/мл.

Для оценки ИФН-«автографа» были отобраны 3 ИСГ: *MX1*, *RSAD2*, *EPST11*. Общую мРНК данных генов выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А» (ИнтерЛабСервис, Москва). Обратную транскриптазную реакцию 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): *MX1* (Hs00895608_m1), *RSAD2* (Hs00369813_m1), *EPST11* (Hs01566789_m1); β -актин

использовали в качестве эндогенного контроля. ИФН-счет был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. У пациентов ИФН-«автограф» считался положительным при среднем значении генной экспрессии (ИФН-счета), превышающем среднее значение ИФН-счета у доноров. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Исследование 48 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом мультиплексного иммуно-го анализа на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex; Bio-Rad Laboratories, США), согласно инструкциям фирмы-производителя. Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни; результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25–75-й процентиля]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Экспрессия ИСГ и ИФН-счет у пациентов с СКВ были статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами: *MX1* – 12,68 [3,39–31,58]; *RSAD* – 24,4 [5,96–46,9]; *EPST1* – 13,4 [5,1–24,66]; ИФН-счет – 19,47 [5,36–39,1]; у доноров – 1,25 [0,79–1,65], 1,01 [0,69–1,73], 1,08 [0,74–2,11] и 1,13 [0,88–1,55] соответственно ($p < 0,05$). ИФН-«автограф» присутствовал у 103 (81,7 %) и отсутствовал у 23 (18,3 %) больных.

Уровни показателей цитокинового профиля у пациентов с СКВ и здоровых доноров представлены в наших предыдущих публикациях [26]. В данной работе мы остановились на взаимосвязи цитокинового профиля и ИФН-«автографа».

Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ИФН-«автографа». В данных группах были проанализированы уровни показателей цитокинового профиля (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2. Уровни цитокинов, хемокинов и факторов роста в группах пациентов в зависимости от экспрессии интерферон-стимулированных генов (пг/мл), Me [25–75-й процентиля]

Показатели	Пациенты с ИФН-«автографом» (n=70)	Пациенты без ИФН-«автографа» (n=16)
Г-КСФ	9,9 [6,05–17,72]	9,95 [4,01–13,8]
ГМ-КСФ	0,01 [0,01–0,01]	0,01 [0,01–0,48]
ИФН-γ	0,8 [0,13–2,3]	0,5 [0,01–2,0]
ИЛ-1β	0,32 [0,14–0,53]	0,25 [0,01–0,74]
ИЛ-2	0,01 [0,01–0,7]	0,01 [0,01–0,4]
ИЛ-4	0,495 [0,38–0,66]	0,54 [0,51–0,62]
ИЛ-5	0,01 [0,01–0,01]	0,01 [0,01–0,01]
ИЛ-6	0,27 [0,01–1,55]	0,02 [0,01–0,94]
ИЛ-7	0,01 [0,01–1,78]	0,2 [0,01–4,56]
ИЛ-8	2,205 [0,91–4,54]	3,9 [1,62–7,88]
ИЛ-10	0,01 [0,01–0,01]	0,01 [0,01–0,44]

Показатели	Пациенты с ИФН-«автографом» (n=70)	Пациенты без ИФН-«автографа» (n=16)
ИЛ-12(p70)	0,01 [0,01–0,45]	0,02 [0,01–0,71]
ИЛ-13	0,59 [0,4–0,87]	0,625 [0,42–1,2]
ИЛ-17	0,01 [0,01–1,09]	0,01 [0,01–0,81]
МСР-1	8,2 [5,31–15,15]	6,35 [3,14–11,1]; $p=0,07$
MIP-1β	103,9 [95,7–116,76]	106,6 [92,6–122,4]
ФНО-α	14,2 [11,0–19,06]	11,5 [7,9–13,1]*
ИЛ-1Pa	49,57 [35,42–102,5]	34,9 [23,4–57,7]*
ИЛ-9	160,14 [146,9–175,9]	167 [145,3–178,4]
ИЛ-15	0,01 [0,01–4,78]	0,01 [0,01–13,7]
Эотаксин	15,5 [10,95–24,5]	20,9 [14,4–26,5]
FGF basic	3,6 [2,7–4,58]	3,4 [2,6–4,6]
MIP-1a	0,63 [0,49–1,2]	0,79 [0,4–1,38]
ТФР bb	796,6 [609,5–1103,72]	1136,3 [639,5–1586,1]
RANTES	7189,37 [5395,3–9423,4]	6992,6 [4264,3–11637,7]
СЭФР	22,05 [0,01–101,0]	101 [0,01–101]
СТАСК (CCL-27)	130,9 [111,3–170,26]	173,4 [117,2–195,1]
GRO-α (CXCL-1)	349,26 [314,6–385,8]	331,4 [312,8–383,1]
HGF	45,32 [37,5–65,7]	56,8 [46,7–86,9]*
ИФН-α2	1,4 [0,45–2,52]	1,3 [0,29–2,11]
ИЛ-1α	2,9 [1,87–4,81]	1,765 [0,56–3,27]
ИЛ-2Pa	11,9 [8,31–19,4]	10,05 [6,36–15,6]
ИЛ-3	0,04 [0,01–0,18]	0,035 [0,01–0,2]
ИЛ-12(p40)	0,255 [0,01–9,36]	0,01 [0,01–4,91]
ИЛ-16	11,8 [8,13–15,2]	9,55 [6,26–12,8]
ИЛ-18	12,86 [9,38–19,72]	9,24 [6,43–12,52]*
IP-10	126,9 [69,23–270,3]	53,1 [31,7–74,9]*
LIF	12,99 [10,06–15,8]	11,11 [9,68–13,65]
МСР-3 (CCL-7)	0,33 [0,01–1,02]	0,04 [0,01–0,28]
М-КСФ	3,38 [2,77–5,18]	2,66 [1,99–3,1]*
MIF	76,06 [53,11–121,6]	83,3 [44,6–106,8]
MIG	27,2 [13,87–48,09]	20,35 [8,16–29,16]
ФРН-β	0,97 [0,28–2,48]	0,54 [0,07–1,56]
SCF	13,6 [9,57–18,8]	13,4 [11,4–25,3]
СФРСК-β	7143,01 [5740,8–9259,2]	5737,8 [4850,6–8265,2]
SDF-1a (CXCL-12)	467,82 [163,3–602,89]	452,5 [262,6–586,7]
ФНО-β	312,7 [278,8–357,6]	332,2 [286,4–397,7]
TRAIL	4,245 [2,6–6,57]	2,305 [1,44–4,9]*

Примечание: ИФН – интерферон; СКВ – системная красная волчанка; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; МСР – моноцитарный хемотаксический протеин (monocyte chemoattractant protein); MIP – макрофагальный воспалительный протеин (macrophage inflammatory protein); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ-1Pa – антагонист рецептора интерлейкина 1; FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor); ТФР – тромбоцитарный фактор роста; RANTES – цитокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками (regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted); СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; СТАСК – кожный хемокин, привлекающий Т-клетки (cutaneous T cell-attracting chemokine); GRO-α – онкоген α, регулирующий рост (growth-regulated oncogene α); HGF – фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor); IP-10 – интерферон γ-индуцируемый протеин 10 (interferon-γ-inducible protein 10); LIF – лейкоз-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor); М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (macrophage migration inhibitory factor); MIG – монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (monokine induced by IFN-γ); ФРН-β – фактор роста нервов β; SCF – фактор стволовых клеток (stem cell factor); СФРСК-β – сывороточный фактор роста стволовых клеток β; SDF – фактор стромальных клеток (stromal cell-derived factor); TRAIL – лиганд, вызывающий апоптоз (TNF-related apoptosis-inducing ligand); * – $p < 0,05$ между группами

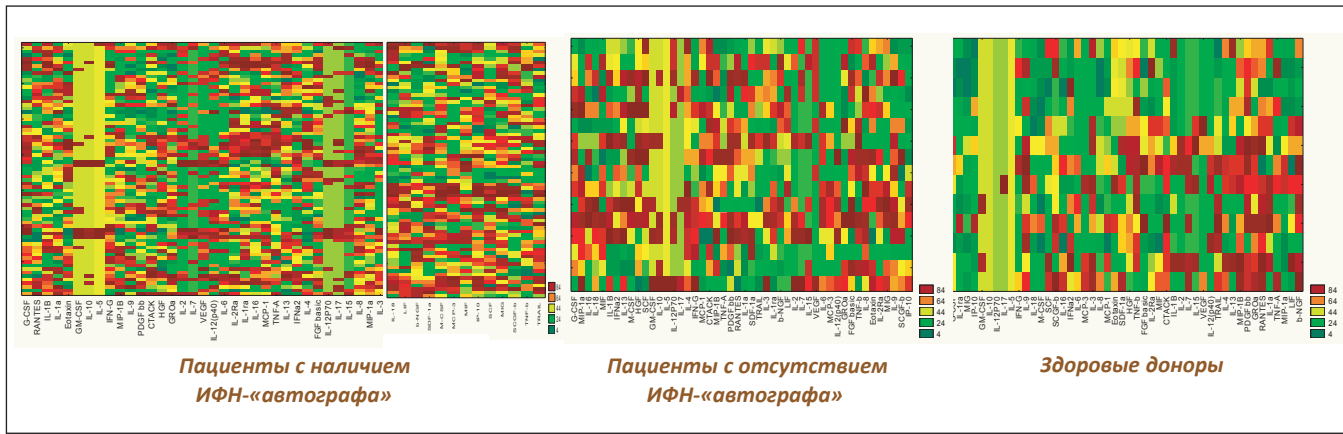


Рис. 1. Цитокиновый профиль пациентов в зависимости от наличия интерферонового (ИФН) «автографа»

Как видно из таблицы 2, пациенты с наличием ИФН-«автографа» имели более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-18, TRAIL (лиганд семейства ФНО, вызывающий апоптоз, TNF-related apoptosis-inducing ligand)), хемокинов (IP-10), факторов роста (макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ра) и более низкий уровень фактора роста гепатоцитов (HGF, hepatocyte growth factor).

Затем мы оценили корреляционную взаимосвязь между экспрессией ИСГ и показателями цитокинового профиля (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля с уровнем экспрессии интерферон-стимулированных генов (n=86)

Показатели	Гены			
	<i>MX1</i>	<i>RSAD</i>	<i>EPSTI</i>	ИФН-счет
ГМ-КСФ	–	$r=-0,22$	–	–
ИЛ-10	$r=-0,22$	–	–	–
ИЛ-12(p70)	$r=-0,24$	–	–	–
ИЛ-1Ра	–	$r=0,39$	–	$r=0,24$
Эотаксин	$r=-0,26$	–	$r=-0,22$	$r=-0,25$
STACK (CCL-27)	–	–	$r=-0,23$	–
HGF	$r=-0,25$	$r=-0,23$	$r=-0,27$	$r=-0,31$
ИЛ-12(p40)	–	–	$r=0,22$	–
ИЛ-18	–	$r=0,3$	$r=0,25$	$r=0,27$
IP-10	$r=0,35$	$r=0,46$	$r=0,36$	$r=0,46$
LIF	–	$r=0,38$	$r=0,25$	$r=0,24$
MCP-3 (CCL-7)	–	$r=0,25$	–	–
М-КСФ	$r=0,27$	$r=0,27$	$r=0,24$	$r=0,26$
MIG	$r=0,23$	–	–	$r=0,23$
СФРСК-β	–	–	$r=0,22$	–
SDF-1a (CXCL-12)	–	–	$r=-0,22$	–

Примечание: ИФН – интерферон; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ – интерлейкин; ИЛ-1Ра – антагонист рецептора интерлейкина 1; STACK – кожный хемокин, привлекающий Т-клетки (cutaneous T cell-attracting chemokine); HGF – фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor); IP-10 – интерферон γ-индуцируемый протеин 10 (interferon-inducible protein 10); LIF – лейкоз-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor); MCP – моноцитарный хемотаксический протеин (monocyte chemoattractant protein); М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; MIG – монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (monokine induced by IFN-gamma); СФРСК-β – сывороточный фактор роста стволовых клеток β; SDF – фактор стромальных клеток (stromal cell-derived factor); $p<0,05$ во всех случаях

Как видно из таблицы 3, отмечалась позитивная корреляционная взаимосвязь уровня *MX1* с IP10, М-КСФ и монокином, индуцируемым гамма-интерфероном (MIG, monokine induced by IFN-gamma); *RSAD* – с ИЛ-1Ра, ИЛ-18, IP-10, лейкоз-ингибирующим фактором (LIF, leukemia inhibitory factor), моноцитарным хемотаксическим протеином (MCP, monocyte chemoattractant protein) 3 и М-КСФ; *EPSTI* – с ИЛ-12(p40), ИЛ-18, IP-10, LIF, М-КСФ и сывороточным фактором роста стволовых клеток β; ИФН-счета – с ИЛ-1Ра, ИЛ-18, IP-10, LIF, М-КСФ и MIG. Была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня экспрессии *MX1* с ИЛ-10, ИЛ-12(p70), эотаксином и фактором роста гепатоцитов (HGF, hepatocyte growth factor); *RSAD* – с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и HGF; *EPSTI* – с эотаксином, HGF и CCL-27; ИФН-счета – с эотаксином и HGF.

Обсуждение

Нарушение в системе ИФН I типа играет важное значение в патогенезе СКВ. Гиперэкспрессия ИСГ в мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах почечной ткани при активном люпус-неврите, по данным различных авторов, отмечается у 60–80% больных СКВ [27–29]; при этом сывороточная активность ИФН-α у 40–50% больных не отличается от нормальных значений [27], что позволяет говорить о важной патогенетической роли ИФН I типа не для всех больных СКВ и подтверждает существенную гетерогенность иммунологических нарушений. По нашим данным, ИФН-«автограф» определялся у 81,7% пациентов с СКВ.

Высокий уровень циркулирующего ИФН I типа статистически значимо коррелирует с наличием анти-Ro/SSA и антител к рибонуклеопротеину [30]. Уровни данных аутоантител, как правило, существенно не меняются на протяжении заболевания, что может свидетельствовать о стабильном уровне ИФН I типа у данного подмножества пациентов. Наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью СКВ [9]. Так, пациенты с повышенным уровнем ИФН I типа имели больше диагностических критериев заболевания, у них чаще развивались выраженные гематологические нарушения [9], что совпадает с полученными нами данными [31]. Нам не удалось выявить статистически значимой взаимосвязи экспрессии ИСГ с активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K [31], в связи с чем был оценен цитокиновый профиль пациентов

в зависимости от наличия ИФН-«автографа»; был выявлен более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-18, TRAIL), хемокинов (IP-10), факторов роста (М-КСФ), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ра) и более низкий уровень HGF в группе пациентов с наличием ИФН-«автографа», что указывает на более высокую воспалительную активность у пациентов этого иммунофенотипа. Сходные данные были получены S. Nakamura и соавт. [32] при анализе экспрессии 9 цитокинов (ИФН- α , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ра, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИЛ-8, макрофагального воспалительного протеина (MIP, macrophage inflammatory protein) 1 β и MCP-1) в моноцитах здоровых добровольцев после их обработки сывороткой пациентов с активной СКВ. Сыворотка крови была получена от 10 больных активной СКВ с поражением почек и легких до начала иммуносупрессивной терапии; полученным биоматериалом обрабатывалась кровь здоровых добровольцев; в качестве сравнения для индукции синтеза цитокинов использовался ИФН- α и - β . Авторы установили, что после инкубации в CD14⁺-клетках повышалась экспрессия MCP-1 и ИЛ-1Ра, что было сопоставимо с профилем экспрессии после инкубации с ИФН. Авторы выявили слабую корреляцию экспрессии моноцитами MCP-1 и ИЛ-1Ра с уровнем анти-дсДНК; корреляции со SLEDAI-2K выявить не удалось. После терапии наряду со снижением активности по SLEDAI-2K наблюдалось значительное снижение экспрессии MCP-1 и ИЛ-1Ра CD14⁺-клетками. Также авторы проанализировали экспрессию генов моноцитов после инкубации их с сывороткой пациентов и установили, что гены с повышенной экспрессией в основном участвовали в сигнальном пути ИФН- α - β , включая несколько ИСГ и STAT1/2 (signal transducer and activator of transcription); также был активен сигнальный путь апоптоза. В нашей работе у пациентов с повышенной экспрессией ИСГ отмечались статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1Ра и тенденция к повышению концентрации MCP-1 ($p=0,07$). Рядом авторов также было продемонстрировано повышение уровня MCP-1 в сыворотке и моче пациентов с СКВ, что коррелировало с активностью заболевания и поражением почек [33–36].

Учитывая важную роль изучения ИФН-«автографа» для определения активности, тяжести и прогноза заболевания, а также методические сложности изучения экспрессии ИСГ, целесообразен поиск чувствительных и специфических сывороточных биомаркеров для оценки ИФН-статуса. Определение сывороточных биомаркеров менее трудоемко и легче поддается стандартизации. L. van den Hoogen и соавт. [37] изучили экспрессию ИСГ, а также проанализировали широкий спектр сывороточных биомаркеров в группе из 43 пациентов с СКВ и/или антифосфолипидным синдромом. ИСГ изучались в культуре моноцитов методом полимеразной цепной реакции; авторами были выбраны пять основных генов: *LybE*, *IFITM1*, *Serping1*, *IFI44L* и *F3 (TF)*, – по сумме которых рассчитывался суммарный ИФН-индекс. Максимальная взаимосвязь ИФН-индекса отмечалась с уровнем галектина-9 ($r=0,8$), IP-10 ($r=0,72$) и рецептора-2 ФНО (ФНО-RII) ($r=0,42$). При проведении ROC-анализа галектин-9 продемонстрировал наилучшие характеристики чувствительности и специфично-

сти для выявления ИФН-«автографа» у пациентов с СКВ (AUC=0,86). Таким образом, в данной работе была продемонстрирована реальная возможность оценки ИФН-«автографа» по уровню сывороточных биомаркеров, что представляется крайне интересным для дальнейших исследований. M. Hinchcliff и соавт. [38] использовали для оценки ИФН-статуса среднее значение уровней шести хемокинов, продукция которых стимулируется ИФН, – это MCP-1, MCP-2, MIP-3 β , MIG, IP-10 и IP-9. В более ранних работах было продемонстрировано значительное повышение концентрации шести выбранных показателей у пациентов с СКВ, сопровождавшееся повышенной экспрессией ИСГ в транскриптоме цельной крови [39]. Позднее авторы предложили оценивать уровень трех хемокинов – IP-10, MIP-3 β и MCP-1, – содержание которых коррелировало с активностью СКВ и изменялось на фоне терапии [40]. Нам также удалось выявить статистически значимую корреляционную взаимосвязь экспрессии ИСГ (*MX1*, *RSAD*, *EPST1* и ИФН-счета) с уровнем IP-10, ИЛ-1Ра, ИЛ-18 и рядом других показателей, однако максимальный коэффициент корреляции отмечался с уровнем IP-10, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного показателя для оценки ИФН-статуса у пациентов с СКВ.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о гиперэкспрессии ИСГ примерно у 80% пациентов с СКВ. Данный иммунологический фенотип характеризуется более высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-18, TRAIL), хемокинов (IP-10), факторов роста (М-КСФ), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ра), что позволяет говорить о более высокой воспалительной активности у данной группы пациентов. В качестве перспективного сывороточного показателя для оценки ИФН-статуса можно рассматривать уровень IP-10.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

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 не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Авдеева А.С., Диатроптов М.Е., Четина Е.В., Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Авдеева А.С., Четина Е.В., Горбунова Ю.Н.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Авдеева А.С. Критический обзор и редактирование: Авдеева А.С., Попкова Т.В., Панафидина Т.А.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
3. Kubo NS, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Sakata K, Nakano K, Iwata S, et al. Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):2029-2037. doi: 10.1002/art.40180
4. Tipton CM, Fucile CF, Darce J, Chida A, Ichikawa T. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2015;16(7):755-765. doi: 10.1038/ni.3175
5. Iwata S, Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus*. 2016;25(8):850-856. doi: 10.1177/0961203316643172
6. Tanaka Y, Kubo S, Iwata S, Yoshikawa M, Nakayama S. B cell phenotypes, signaling and their roles in secretion of antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2018;186:21-25. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.010
7. Longhi MP, Trumpfheller C, Idoyaga J, Caskey M, Matos I, Kluger C, et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce CD4⁺ Th1 immunity with poly IC as adjuvant. *J Exp Med*. 2009;206(7):1589-1602. doi: 10.1084/jem.20090247
8. Le Bon A, Thompson C, Kamphuis E, Durand V, Rossmann C, Kalinke U, et al. Cutting edge: Enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. *J Immunol*. 2006;176(4):2074-2078. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2074
9. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610-2615. doi: 10.1073/pnas.0337679100
10. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
11. Huang YP, Perrin LH, Miescher PA, Zubler RH. Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1988;141(3):827-833.
12. Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Stypinska B, Walczuk E, Rzeszotarska E, Walczyk M, et al. Variety of endosomal TLRs and interferons (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) expression profiles in patients with SLE, SSc and MCTD. *Clin Exp Immunol*. 2021;204(1):49-63. doi: 10.1111/cei.13566
13. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991;147(1):117-123.
14. Houssiau FA, Lefebvre C, Vanden Berghe M, Lambert M, Devogelaer JP, Renaud JC. Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus*. 1995;4(5):393-395. doi: 10.1177/096120339500400510
15. Tokano Y, Morimoto S, Kaneko H, Amano H, Nozawa K, Takasaki Y, et al. Levels of IL-12 in the sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) – relation to Th1- and Th2-derived cytokines. *Clin Exp Immunol*. 1999;116(1):169-173. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00862.x
16. Capper ER, Maskill JK, Gordon C, Blakemore AI. Interleukin (IL)-10, IL-1ra and IL-12 profiles in active and quiescent systemic lupus erythematosus: Could longitudinal studies reveal patient subgroups of differing pathology? *Clin Exp Immunol*. 2004;138(2):348-356. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02607.x
17. Heinzel FP, Schoenhaut DS, Rerko RM, Rosser LE, Gately MK. Recombinant interleukin 12 cures mice infected with *Leishmania major*. *J Exp Med*. 1993;177(5):1505-1509. doi: 10.1084/jem.177.5.1505
18. Zhang X, Liu C, Yang J, Ren H, Zhang J, Chen S, et al. Potential biomarkers for diagnosis and assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2022;111:109155. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109155
19. O’Gorman WE, Kong DS, Balboni IM, Rudra P, Bolen CR, Ghosh D, et al. Mass cytometry identifies a distinct monocyte cytokine signature shared by clinically heterogeneous pediatric SLE patients. *J Autoimmun*. 2017;S0896-8411(16)30412-7. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.010
20. Okamoto Y, Ghosh T, Okamoto T, Schuyler RP, Seifert J, Charry LL, et al. Subjects at-risk for future development of rheumatoid arthritis demonstrate a PAD4- and TLR-dependent enhanced histone H3 citrullination and proinflammatory cytokine production in CD14^{hi} monocytes. *J Autoimmun*. 2021;117:102581. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102581
21. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
22. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
23. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
24. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
25. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
26. Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Насонов ЕЛ. Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой: взаимосвязь с активностью заболевания и уровнем аутоантител (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):357-364. [Avdeeva AS, Diatropov ME, Gorbunova YuN, Popkova TV, Panafidina TA, Nasonov EL. Cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity and autoantibody levels (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):357-364 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-357-364
27. Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):415-428. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.0
28. Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(10):1103-1110. doi: 10.1007/s00109-016-1421-4
29. Arazi A, Rao DA, Berthier CC, Davidson A, Liu Y, Hoover PJ, et al.; Accelerating Medicines Partnership in SLE network. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. *Nat Immunol*. 2019;20(7):902-914. doi: 10.1038/s41590-019-0398-x

30. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1044-1053. doi: 10.1002/art.30187
31. Авдеева АС, Алексанкин АП, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Маркова ГА, и др. Иммунофенотипы системной красной волчанки – особенности клинических и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(4):394-401. [Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tchetina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Markova GA, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus – features of clinical and laboratory disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(4):394-401 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-394-401
32. Nakamura S, Okamoto Y, Takada H, Katsumata Y, Harigai M. A shared monocyte cytokine signature induced by serum from patients with systemic lupus erythematosus and anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis through the type I interferon pathway. *Immunol Lett.* 2025;276:107066. doi: 10.1016/j.imlet.2025.107066
33. Ruacho G, Lira-Junior R, Gunnarsson I, Svenungsson E, Bostrom EA. Inflammatory markers in saliva and urine reflect disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2022;9:e000607. doi: 10.1136/lupus-2021-000607
34. Živković V, Cvetković T, Mitić B, Stamenković B, Stojanović S, Radovanović-Dinić B, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 as a marker of systemic lupus erythematosus: An observational study. *Rheumatol Int.* 2018;38(6):1003-1008. doi: 10.1007/s00296-017-3888-x
35. Dong X, Zheng Z, Luo X, Ding J, Li Y, Li Z, et al. Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(16):e0343. doi: 10.1097/MD.00000000000010343
36. Ngamjanyaporn P, Worawichawong S, Pisitkun P, Khiewngam K, Kantachuesiri S, Nongnuch A, et al. Predicting treatment response and clinicopathological findings in lupus nephritis with urine epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratios. *PLoS One.* 2022;17(3):e0263778. doi: 10.1371/journal.pone.0263778
37. van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1810-1814. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213497
38. Hinchcliff M, Khanna D, De Lorenzis E, Di Donato S, Carriero A, Ross RL, et al. Serum type I interferon score as a disease activity biomarker in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(6):e403-e414. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00403-X
39. Bauer JW, Baechler EC, Petri M. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med.* 2006;3:e491. doi: 10.1371/journal.pmed.0030491
40. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slatery C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3098-3107. doi: 10.1002/art.24803

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Диатропов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

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

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

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