

Экспрессия интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии (предварительные результаты)

Авдеева А.С.¹, Четина Е.В.¹, Маркова Г.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования – оценить экспрессию интерферон-стимулированных генов (ИСГ) – интерфероновый (ИФН) «автограф» – у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и ее динамику на фоне анти-В-клеточной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 20 больных РА, получивших две инфузии биоаналога ритуксимаба (РТМ) Ацеллбия® в суммарной дозе 1200 мг. Для оценки ИФН-«автографа» были отобраны пять генов: IFI44L, MX1, IFIT1, RSAD2, EPSTI1. Экспрессию IFI44L и IFIT1 определить не удалось по техническим причинам и в дальнейшем анализе учитывали три гена – MX1, EPSTI1, RSAD2. ИФН-«автограф» был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов (ИФН-score).

Результаты и обсуждение. Исходный уровень экспрессии MX1 – 11,48 (5,45–19,38), EPSTI1 – 12,83 (5,62–19,64), RSAD2 – 5,16 (2,73–10,4) и ИФН-score – 10,3 (5,18–17,12) у пациентов с РА были статистически значимо выше, чем у здоровых доноров: 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 ($p < 0,05$). Показатель ИФН-score был высоким у 15 (75%) больных, низким – у 5 (15%). Применение РТМ сопровождалось статистически значимым снижением активности заболевания и уровня острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) через 12 и 24 нед терапии ($p < 0,05$). В группе в целом, а также у пациентов с умеренным эффектом терапии или его отсутствием к 24-й неделе лечения отмечались повышение экспрессии RSAD2 ($p < 0,05$) и тенденция к повышению уровня ИФН-score ($p = 0,06$).

Заключение. У пациентов с РА выявлена повышенная экспрессия ИСГ по сравнению со здоровыми донорами. При удовлетворительном эффекте РТМ или его отсутствии наблюдается повышение экспрессии RSAD2 и ИФН-score. Полученные результаты могут иметь значение для прогнозирования течения заболевания и персонализации терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерферон-стимулированные гены; интерфероновый «автограф»; активность заболевания; эффективность терапии.

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Для ссылки: Авдеева АС, Четина ЕВ, Маркова ГА, Насонов ЕЛ. Экспрессия интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии (предварительные результаты). Современная ревматология. 2021;15(5):12–17. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-12-17

Expression of interferon-stimulated genes in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy (preliminary results)

Avdeeva A.S.¹, Chetina E.V.¹, Markova G.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to evaluate the expression of interferon-stimulated genes (ISG) – interferon (IFN) signature – in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its dynamics during anti-B-cell therapy.

Patients and methods. We examined 20 patients with RA who received two infusions of the biosimilar rituximab (RTM) Acellbia® in a total dose of 1200 mg. Five genes were selected to evaluate IFN signature: IFI44L, MX1, IFIT1, RSAD2, EPSTI1. The expression of IFI44L and IFIT1 could not be determined for technical reasons, and further analysis included three genes – MX1, EPSTI1, RSAD2. IFN signature was calculated as the average value of the expression of three selected genes (IFN-score).

Results and discussion. The initial expression level of MX1 was 11.48 (5.45–19.38), EPSTI1 – 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 RA it was statistically significantly higher than in 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 ($p < 0.05$). The IFN-score was high in 15 (75%) patients, low in 5 (15%). The use of RTM was accompanied by a statistically significant decrease in disease activity and the level of acute phase parameters (ESR, CRP) after 12 and 24 weeks of therapy ($p < 0.05$). In the group as a whole, as well as in patients with a moderate effect of therapy or its absence, by the 24th week of treatment, an increase in the expression of RSAD2 ($p < 0.05$) and a tendency to an increase in the IFN-score level ($p = 0.06$) were observed.

Conclusion. In patients with RA, an increased expression of ISH was found compared to healthy donors. An increase in the expression of RSAD2 and IFN-score is observed both in patients with a satisfactory effect of RTM and with no effect. The obtained results can be important for predicting the course of the disease and personalizing therapy.

Key words: rheumatoid arthritis; interferon-stimulated genes; interferon signature; disease activity; the effectiveness of therapy.

Contact: Anastasiya Sergeevna Avdeeva; 9056249400@mail.ru

For reference: Avdeeva AS, Chetina EV, Markova GA, Nasonov EL. Expression of interferon-stimulated genes in patients with rheumatoid arthritis on anti-B-cell therapy (preliminary results). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):12–17.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-12-17

Ревматоидный артрит (РА) относится к широкому кругу иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в основе развития которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органным повреждениям [1]. В последнее время считается, что в патогенезе ИВРЗ важную роль играют так называемые интерферонопатии, т. е. нарушения регуляции продукции интерферонов (ИФН) 1-го типа. Оценка данных изменений может быть полезной для определения клинических фенотипов заболеваний, а также прогнозирования результатов терапии.

ИФН представляют собой группу молекул, оказывающих плейотропное действие на иммунную систему и осуществляющих связь между врожденными и адаптивными иммунными реакциями [2, 3]. Выделяют ИФН 1-го, 2-го и 3-го типов, которые различаются по свойствам, структурным особенностям, а также продуцирующим их клеткам [3]. ИФН 1-го типа – самая многочисленная группа, включающая ИФН α , β , ω , ϵ , κ , из которых наиболее изучены ИФН α и β . К ИФН 2-го типа относят ИФН γ , а к ИФН 3-го типа – ИФН λ 1, λ 2, λ 3, λ 4. ИФН 1-го и 3-го типов активируют внутриклеточные сигнальные пути, опосредующие иммунный ответ против вирусов и опухолей [2–5]. ИФН 1-го типа продуцируются в основном плазматоидными дендритными клетками (ДК) [3]. Плазматоидные ДК вырабатывают ИФН 1-го типа после взаимодействия вирусных антигенов или эндогенных нуклеиновых кислот с паттерн-распознающими рецепторами (PRR) или толл-подобными рецепторами (TLR), преимущественно 7-го или 9-го типов [6]. ИФН 1-го типа действуют на все ядродержащие клетки для подавления репликации вирусов, а также обладают иммуностимулирующими свойствами, в том числе связанными с индукцией созревания и активацией миелоидных ДК, поляризацией иммунного ответа по Th1-типу, активацией В-лимфоцитов, продукцией антител и переключением класса иммуноглобулинов [7–10]. Об активности ИФН 1-го типа обычно судят по экспрессии ИФН-стимулированных генов (ИСГ), которую называют ИФН-«автографом» [7–9, 11]. ИФН 2-го типа, в отличие от ИФН 1-го типа, вызывают экспрессию иных генов, продуцируемых главным образом НК-клетками и определенными субпопуляциями Т-лимфоцитов. Основная роль ИФН 2-го типа заключается в регулировании некоторых аспектов иммунной реакции – фагоцитоза и презентации антигенов [11].

Важное значение гиперпродукции ИФН 1-го типа в патогенезе ИВРЗ подтверждается как на моделях ревматических заболеваний (РЗ) у лабораторных животных, так и у больных с наследственными моногенными заболеваниями со специфическим воспалительным фенотипом, которые в 2011 г. было предложено объединить в группу врожденных интерферонопатий 1-го типа [12–14].

При РА ИФН 1-го типа потенциально могут стать прогностическими биомаркерами ответа на биологическую терапию. В ряде работ было продемонстрировано, что низкая экспрессия системы ИФН 1-го типа до начала применения ритуксимаба (РТМ) ассоциируется с хорошей эффективностью препарата [15, 16].

Цель настоящей работы – оценка экспрессии ИСГ у пациентов с РА и ее динамики на фоне анти-В-клеточной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», большинство из которых были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (медиана, Ме 39,5 мес), серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с высокой активностью воспалительного процесса, II или III рентгенологической стадией, II функциональным классом (ФК), умеренными нарушениями жизнедеятельности (табл. 1). До начала анти-В-клеточной терапии пациенты получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе (Ме 15 [10; 17,5] мг) не менее 4 нед, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным были проведены две инфузии биоаналога РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне продолжающейся терапии МТ, НПВП и ГК. Клинические показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности лечения использовали критерии EULAR (индекс DAS28). Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Все пациенты при включении в исследование подписывали форму информированного согласия.

СОЭ определяли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для оценки уровня СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Значение СРБ в сыворотке крови $\leq 5,0$ мг/л соответствовало норме. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуно-

ферментного анализа с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл)

Для оценки ИФН-«автографа» были проанализированы данные литературы и отобраны пять генов (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPST11*) экспрессия которых была изучена. Общую РНК 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 (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ) применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems) и наборы для экспрессии генов (Applied Biosystems, USA): *IFI44L* (Hs00915292_m1), *MX1* (Hs00895608_m1), *IFIT1* (Hs01675197_m1), *RSAD2* (Hs00369813_m1), *EPST11* (Hs01566789_m1); β -актин использовали в качестве эндогенного контроля. При постановке ПЦР-РВ с обратной транскриптазой при каждом определении экспрессии каждого гена на планшет вносили комплементарную ДНК (кДНК) 20 контрольных лиц и кДНК больных РА, поэтому экспрессию в контроле исследовали при каждом определении [17].

По техническим причинам экспрессию *IFI44L* и *IFIT1* определить не удалось и при дальнейшем анализе учитывали экспрессию трех генов – *MX1*, *EPST11*, *RSAD2*. ИФН-«автограф» рассчитывали как среднее значение экспрессии трех выбранных генов (ИФН-score). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с больными РА.

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 Ме с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. До начала терапии РТМ индексы DAS28 – 5,6 [4,9; 6,8], SDAI – 27,17 [23,08; 39,9] и CDAI – 26,6 [22,25; 37] соответствовали высокой активности РА. Снижение активности заболевания регистрировалось через 12 и 24 нед терапии ($p < 0,05$; табл. 2). К 24-й неделе лечения РТМ хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 5 пациентов, умеренный – у 12, эффект отсутствовал у 3 больных; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) была достигнута у 4 (20%) больных, по SDAI ($\leq 3,3$) – у 2 (10%), по CDAI ($\leq 2,8$) – у 1 (5%). На 12-й неделе исследования число больных с 20% улучшением по

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА (n=20)
Table 1. Clinical and immunological characteristics of RA patients (n=20)

| Показатель | Значение |
|---|---------------------|
| Пол, n (%): мужчины/женщины | 2 (10)/18(90) |
| Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 61,5 [54,0; 66,5] |
| Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 39,5 [20,0; 84,0] |
| Рентгенологическая стадия, n (%): | |
| I | 2 (10) |
| II | 13 (65) |
| III | 4 (20) |
| IV | 1 (5) |
| ФК, n (%): | |
| I | 4 (20) |
| II | 11 (55) |
| III | 5 (25) |
| IV | 0 |
| DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 5,6 [4,9; 6,8] |
| HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 1,7 [1,2; 2,3] |
| СОЭ (по Вестергрену), мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 45,0 [19,5; 80,0] |
| СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 12,3 [8,9; 42,5] |
| IgM РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 197,0 [83,2; 492,5] |
| IgM РФ, n (%): позитивный негативный | 18 (90) 2 (10) |
| АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 161,8 [98,3; 300,0] |
| АЦЦП позитивный, n (%) | 20 (100) |
| Примечание. HAQ – Health Assessment Questionnaire. | |

критериям ACR составило 70%, ACR50 – 55% и ACR70 – 5%, на 24-й неделе – 75; 45 и 15% соответственно.

Исходный уровень экспрессии *MX1* – 11,48 [5,45; 19,38], *EPST11* – 12,83 [5,62; 19,64], *RSAD2* – 5,16 [2,73; 10,4] у пациентов с РА был статистически значимо выше по сравнению с таковым у здоровых доноров – 1,26 [0,73; 1,6], 1,06 [0,81; 1,48] и 0,93 [0,72; 1,19] соответственно ($p < 0,05$). Показатель ИФН-score у пациентов с РА также был статистически значимо выше, чем у здоровых доноров: 10,3 [5,18; 17,12] и 1,09 [0,92; 1,42] соответственно ($p < 0,05$). ИФН-«автограф» был обнаружен у 15 (75%) пациентов и не отличался от показателей здоровых доноров у 5 (15%) больных.

К 24-й неделе лечения РТМ в группе в целом, а также у пациентов с умеренным эффектом терапии и его отсутствием выявлены повышение экспрессии *RSAD2* ($p < 0,05$) и тенденция к повышению уровня ИФН-score ($p = 0,06$). У больных с хорошим ответом на терапию изменения экспрессии были статистически незначимыми, что, вероятно, связано с малочисленностью этой группы (см. табл. 2).

У пациентов с отсутствием ИФН-«автографа» (n=5) отмечалось более выраженное снижение активности заболевания к 24-й неделе терапии по сравнению с группой больных, у которых он был обнаружен: Δ DAS28 – 3,45 [2,94; 3,69] и 1,02 [0,5; 2,02] соответственно ($p < 0,05$). Все пациенты, не ответившие на терапию, имели повышенную экспрессию ИСГ.

Таблица 2. Динамика активности заболевания и экспрессии ИСГ на фоне терапии РТМ, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of disease activity and ISH expression during RTM therapy, Me [25; 75th percentile]

| Показатель | Группа в целом | Умеренный ответ / нет ответа к 24-й неделе (n=15) | Хороший ответ к 24-й неделе (n=5) |
|-------------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|
| DAS28: | | | |
| исходно | 5,6 [4,9; 6,8] | 5,64 [4,68; 6,99] | 5,6 [5,2; 6,57] |
| через 12 нед | 4,28 [3,24; 4,75] | 4,4 [3,3; 5,05]* | 4,17 [2,6; 4,4]* |
| через 24 нед | 4,14 [3,11; 4,66] | 4,47 [3,8; 4,8]* | 2,5 [2,33; 2,6]* |
| СОЭ, мм/ч: | | | |
| исходно | 45,0 [19,5; 80,0] | 50,0 [14,0; 87,0] | 40,0 [40,0; 70,0] |
| 12 нед | 20,0 [16,0; 38,0]* | 22,0 [18,0; 40,0]* | 16,0 [12,0; 18,0]* |
| 24 нед | 21,5 [12,0; 31,0]* | 28,0 [14,0; 36,0]# | 12,0 [10,0; 12,0]* |
| СРБ, мг/л: | | | |
| исходно | 12,3 [8,9; 45,2] | 14,4 [9,2; 46,0] | 10,2 [8,6; 37,1] |
| через 12 нед | 4,9 [2,2; 11,3]* | 5,7 [2,4; 13,3]* | 3,9 [1,6; 5,1]* |
| через 24 нед | 4,9 [2,3; 21,9]* | 10,4 [2,7; 24,1]# | 2,6 [1,2; 4,2]* |
| EPST1: | | | |
| исходно | 12,83 [5,62; 19,64] | 13,1 [5,4; 19,9] | 12,6 [9,8; 14,2] |
| через 24 нед | 14,4 [3,38; 43,9] | 12,4 [2,9; 49,5] | 16,4 [10,3; 19,9] |
| RSAD2: | | | |
| исходно | 5,16 [2,73; 10,4] | 5,12 [2,3; 9,7] | 8,34 [3,7; 18,2] |
| через 24 нед | 14,97 [5,04; 42,1]* | 14,6 [1,3; 43,9]* | 15,4 [5,9; 40,3] |
| MX1: | | | |
| исходно | 11,48 [5,45; 19,38] | 10,6 [5,3; 18,8] | 13,5 [5,8; 19,9] |
| через 24 нед | 12,49 [3,4; 69,1] | 10,4 [3,2; 80,4] | 56,5 [9,7; 57,7] |
| ИФН-score: | | | |
| исходно | 10,3 [5,18; 17,12] | 11,7 [4,4; 18,9] | 8,9 [8,3; 15,3] |
| через 24 нед | 16,5 [5,05; 55,8], p=0,06 | 14,8 [2,8; 60,8], p=0,06 | 27,4 [11,6; 38,1] |

*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; #p<0,05 при сравнении групп с умеренным ответом / без ответа и хорошим ответом.

две группы: с высоким и низким уровнем ИФН. В группе с низким уровнем ИФН регистрировалось более выраженное снижение активности заболевания по DAS28, также пациенты этой группы чаще отвечали на терапию РТМ по критериям EULAR. Авторы сделали вывод об обратной связи между эффективностью терапии РТМ и уровнем экспрессии ИФН 1-го типа. Сходные результаты были получены Н.Г. Raterman и соавт. [16], изучавшими экспрессию ряда генов (*LY6E*, *HERC5*, *IFI44L*, *ISG15*, *MxA*, *MxB*, *EPST11* и *RSAD2*) в периферической крови у больных РА методом ПЦР-РВ. При проведении ROC-анализа было установлено, что с учетом исходной экспрессии генов, ассоциированных с системой ИФН 1-го типа (авторами было предложено несколько комбинаций генов: *EPST11*, *RSAD2* и *MxA*; *HERC5*, *RSAD2*, *MxA* и *LY6E*; *HERC5*, *IFI44L*, *EPST11*, *RSAD2*, *MxA* и *LY6E*), можно прогнозировать эффективность терапии РТМ с 87% вероятностью. Нами были получены сходные данные об обратной корреляции уровня ИФН-«автографа» с эффективностью терапии РТМ: при отсутствии ИФН-«автографа» отмечалось более выраженное снижение активности заболевания к 24-й неделе терапии по сравнению с его наличием: ΔDAS28 — 3,45 [2,94; 3,69] и 1,02 [0,5; 2,02] соответственно (p<0,05). В группе больных с удовлетворительным эффектом лечения РТМ или его отсутствием к 24-й неделе терапии отмечалось повышение экспрессии ИСГ, тогда как у пациентов с хорошим ответом на лечение РТМ изменения были статистически незначимыми.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о повышенной экспрессии ИСГ у больных РА по сравнению со здоровыми донорами: ИФН-«автограф» выявлен у 75% из них. Данные литературы свидетельствуют о том, что ИФН-«автограф» обнаруживается в периферической крови более чем у 50% пациентов с РА и может присутствовать на доклинической стадии заболевания [18, 19]. Относительный уровень экспрессии ИСГ у пациентов с РА ниже, чем при системной красной волчанке (СКВ) или других ИВРЗ [20]; однако ряд генов, связанных с повышенной активацией системы ИФН 1-го типа при СКВ (*IRF5*, *IRAK1*, *STAT4* и *PTPN22*), также ассоциирован с риском развития РА [20]. Обнаружение конкретного полиморфизма соотносится с риском возникновения некоторых РЗ, что может указывать на общие механизмы патогенеза широкой группы патологических состояний [20].

ИФН-«автограф» может являться потенциальным прогностическим маркером ответа на биологическую терапию. В отдельных исследованиях было продемонстрировано, что низкая экспрессия системы ИФН 1-го типа до начала применения РТМ ассоциируется с хорошей эффективностью терапии [15, 16]. R.M. Thurlings и соавт. [15] проанализировали экспрессию ИФН 1-го типа в двух когортах пациентов с РА, получавших терапию РТМ (n=20 и n=31 соответственно). В зависимости от уровня экспрессии ИФН 1-го типа в мононуклеарных клетках все больные были разделены на

Оценка соотношения ИФНβ/ИФНα может быть полезна для прогнозирования эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α [21, 22]. T. Wampler Muskardin и соавт. [22], проанализировав уровни ИФНα и ИФНβ в сыворотке крови 124 пациентов с РА, продемонстрировали отсутствие ответа на терапию при исходно более высоком содержании ИФНβ (p=0,013). По данным ROC-анализа, соотношение ИФНβ/ИФНα >1,3 позволяет предсказывать отсутствие ответа на терапию (отношение шансов 6,67; p=0,018) с чувствительностью 77% и специфичностью 45%.

Причины различий в относительных пропорциях ИФНα/ИФНβ в кровотоке неизвестны. Так, ИФНα преобладает при СКВ, а ИФНβ — при РА [22, 23]. Этот факт остается непонятным, особенно с учетом ряда противовоспалительных эффектов ИФНβ и отсутствия улучшения при применении рекомбинантных ИФНβ у больных РА, а также худшего ответа на ингибиторы фактора некроза опухоли α у пациентов с более высоким уровнем данного ИФН. Принимая во внимание сложности регуляции сигнализации ИФН 1-го типа, можно полагать, что эффекты ИФНβ, вероятно,

зависят от количества, продолжительности, места воздействия (периферическая кровь или ткани) и других причин.

Заключение. Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о повышенной экспрессии ИСГ у пациентов с РА по сравнению со здоровыми донорами. Оценка ИФН-«автографа» может быть полезна для прогнозирова-

ния эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами и разработки персонализированной стратегии ведения больных. Однако необходимы дальнейшие исследования в различных группах пациентов для улучшения представлений о роли системы ИФН I-го типа в патогенезе РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: Geotar-Media; 2008. P. 290-331.]
2. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуноопалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452-61. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory Rheumatic Diseases Associated With Type I Interferon: New Evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4):452-61. (In Russ.)].
3. De Weerd NA, Nguyen T. The interferons and their receptors—distribution and regulation. *Immunol Cell Biol*. 2012 May;90(5):483-91. doi: 10.1038/icb.2012.9. Epub 2012 Mar 13.
4. Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jan;6(1):40-9. doi: 10.1038/nrrheum.2009.237.
5. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*. 2003 Jan;4(1):69-77. doi: 10.1038/ni875. Epub 2002 Dec 16.
6. Ank N, West H, Bartholdy C, et al. Lambda interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol*. 2006 May;80(9):4501-9. doi: 10.1128/JVI.80.9.4501-4509.2006.
7. Honda K, Takaoka A, Taniguchi T. Type I interferon gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. *Immunity*. 2006 Sep;25(3):349-60. doi: 10.1016/j.immuni.2006.08.009.
8. Jego G, Palucka AK, Blanck JP, et al. Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity*. 2003 Aug;19(2):225-34. doi: 10.1016/s1074-7613(03)00208-5.
9. Longhi MP, Trumpfheller C, Idoyaga J, 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 Jul 6;206(7):1589-602. doi: 10.1084/jem.20090247. Epub 2009 Jun 29.
10. Green DS, Young HA, Valencia JC. Current prospects of type II interferon γ signaling and autoimmunity. *J Biol Chem*. 2017 Aug 25;292(34):13925-33. doi: 10.1074/jbc.R116.774745. Epub 2017 Jun 26.
11. Le Bon A, Thompson C, Kamphuis E, et al. Cutting edge: enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. *J Immunol*. 2006 Feb 15;176(4):2074-8. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2074.
12. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 1;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431.
13. Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity: type I interferonopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Nov;1238:91-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06220.x.
14. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1431-42. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1431::AID-ANR3>3.0.CO;2-E.
15. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3607-14. doi: 10.1002/art.27702.
16. Raterman HG, Vosslander S, De RS, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 27;14(2):R95. doi: 10.1186/ar3819.
17. Tchétina EV, Poole AR, EM Zaitseva, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.
18. Lubbers J, Brink M, van de Stadt LA, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):776-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202753. Epub 2013 Feb 23.
19. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, 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 Aug;66(8):1008-14. doi: 10.1136/ard.2006.063412. Epub 2007 Jan 12.
20. Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):2029-36. doi: 10.1136/ard.2011.150326. Epub 2011 Jul 28.
21. Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon- β/α ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):392-401. doi: 10.1002/art.27226.
22. Wampler Muskardin T, Vashisht P, Dorschner JM, et al. Increased pretreatment serum IFN- β/α ratio predicts non-response to tumour necrosis factor α inhibition in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1757-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208001. Epub 2015 Nov 6.
23. De Jong TD, Vosslander S, Mantel E, et al. Physiological evidence for diversification of IFN α - and IFN β -mediated response programs in different autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 17;18:49. doi: 10.1186/s13075-016-0946-9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.04.2021/20.06.2021/27.06.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме. АААА-А19-119021190149-0.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted and funded by the government within scientific topic №АААА-А19-119021190149-0.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

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

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