

Роль глюкокортикоидного рецептора бета в развитии резистентности к глюкокортикоидам

В.А. Паршина¹, А.Г. Кадушкин², А.Д. Таганович², И.П. Шиловский¹,
Н.Н. Шершакова¹, М.Р. Хаитов^{1,3}

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Глюкокортикоиды являются наиболее используемыми противовоспалительными препаратами для лечения различных заболеваний, несмотря на то что резистентность к ним растёт ввиду различных обстоятельств. Нечувствительность к глюкокортикоидам является сложной клинической проблемой, которая связана с опасным для жизни прогрессированием заболевания. В настоящее время не существует биомаркера, который можно было бы использовать для определения резистентности к этим препаратам. Согласно ряду исследований, резистентность к глюкокортикоидам опосредована повышенной экспрессией изоформы глюкокортикоидного рецептора бета (GR-β).

В данном обзоре проведён анализ данных литературы о корреляции между экспрессией глюкокортикоидного рецептора бета (GR-β) и развитием заболеваний, резистентных к терапии глюкокортикоидами, а также определение его потенциала в качестве биомаркера. В обзор включены исследования, в которых выявлена повышенная экспрессия глюкокортикоидного рецептора бета (GR-β) у пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами, в сравнении с чувствительными к ним пациентами. Статьи, включённые в обзор, посвящены бронхиальной астме, полипозному риносинуситу, язвенному колиту и другим хроническим воспалительным заболеваниям, при которых отмечалась резистентность к терапии глюкокортикоидами. При анализе данных установлено, что уровень глюкокортикоидного рецептора бета (GR-β) повышен у пациентов с аллергическим ринитом, болезнью Крона и ревматоидным артритом. В большинстве исследований более высокие уровни глюкокортикоидного рецептора бета (GR-β) выявлены в мононуклеарных клетках периферической крови методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Повышенная экспрессия глюкокортикоидного рецептора бета (GR-β) в большинстве случаев связана с развитием у пациентов резистентности к терапии глюкокортикоидами.

Таким образом, глюкокортикоидный рецептор бета (GR-β) потенциально может быть использован в качестве биомаркера нарушений, связанных с развитием стероидной резистентности.

Ключевые слова: глюкокортикоиды; глюкокортикоидный рецептор бета; заболевание, резистентное к терапии глюкокортикоидами; бронхиальная астма; полипозный риносинусит; язвенный колит.

Как цитировать:

Паршина В.А., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Шиловский И.П., Шершакова Н.Н., Хаитов М.Р. Роль глюкокортикоидного рецептора бета в развитии резистентности к глюкокортикоидам // Российский алергологический журнал. 2024. Т. 21, № 3. С. 000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16959>

Рукопись получена: 25.07.2024 Рукопись одобрена: 23.08.2024 Опубликовано
online: 07.10.2024

Role of glucocorticoid receptor beta in the development of steroid resistance

Veronika A. Parshina¹, Aliaksei G. Kadushkin², Anatoli D. Taganovich², Igor P. Shilovskiy¹, Nadezhda N. Shershakova¹, Musa R. Khaitov^{1,3}

¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Glucocorticoids are the most commonly used anti-inflammatory drugs for the treatment of inflammatory diseases, despite the fact that the resistance to them is increasing due to various circumstances. glucocorticoids insensitivity is an important clinical issue that is associated with life-threatening disease progression. Currently, there is no reliable biomarker that can be used to define steroid resistance. According to several studies, increased expression of the glucocorticoid receptor beta (GR- β) isoform is associated with steroid resistance.

In this review authors analyse the correlation between GR- β expression and the occurrence of steroid therapy-resistant diseases and to determine its potential as a biomarker. This review summarizes studies that point out increased GR- β expression in steroid-resistant groups of patients compared to steroid-sensitive groups. Articles included in the review focus on asthma, nasal polyposis, ulcerative colitis, and other chronic inflammatory diseases in which resistance to steroid therapy is observed. GR- β levels have also been shown to be elevated in patients with allergic rhinitis, Crohn's disease and rheumatoid arthritis. In most studies, higher levels of GR- β were detected in peripheral blood mononuclear cells by reverse transcription polymerase chain reaction. Increased expression of GR- β is mostly associated with steroid resistance.

Thus, it can potentially be used as a biomarker of steroid resistance-related disorders.

Keywords: glucocorticoids; glucocorticoid receptor beta; steroid-resistant disease; bronchial asthma; nasal polyposis, ulcerative colitis.

To cite this article:

Parshina VA, Kadushkin AG, Taganovich AD, Shilovskiy IP, Shershakova NN, Khaitov MR. Role of glucocorticoid receptor beta in the development of steroid resistance. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(3):000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16959>

Submitted: 25.07.2024 Accepted: 23.08.2024 Published online: 07.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикостероиды являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения широкого спектра хронических воспалительных и иммунологических заболеваний [1]. В последние годы был разработан ряд новых препаратов — производных глюкокортикоидов с улучшенными фармакологическими свойствами [2]. Несмотря на выраженное противовоспалительное действие, более 30% пациентов демонстрируют устойчивость к терапии глюкокортикоидами. Резистентность к глюкокортикостероидам наблюдается примерно у 4–10% пациентов с астмой, у 30% с ревматоидным артритом, почти у всех пациентов с хронической

обструктивной болезнью лёгких, сепсисом и у 10–30% с острым лимфобластным лейкозом [3].

Молекулярная основа резистентности к глюкокортикоидам остаётся неизученной, но может быть отчасти связана с нарушением регуляции некоторых известных клеточных и молекулярных механизмов действия этих препаратов. Согласно современным представлениям, механизмы устойчивости к терапии глюкокортикоидами могут быть обусловлены нарушением баланса цитокинов, гормонов, внутриклеточных сигнальных путей, нарушением функционирования глюкокортикоидных рецепторов (glucocorticoid receptor, GR) и их изоформ — альфа и бета (GR- α и GR- β) [4].

Устойчивость к глюкокортикоидам активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA), повышая уровень кортизола и адренкортикотропного гормона. Повышенный уровень гормонов вызывает длительную стрессовую реакцию. Хронический выброс адренкортикотропного гормона индуцирует гиперплазию надпочечников, приводит к избыточной продукции глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов. Повышение уровня данных химических соединений в крови может приводить к гипертонии, гипокалиемии и нарушениям менструального цикла [5]. Показано, что пациенты, получающие терапию глюкокортикоидами в течение длительного времени, с большей вероятностью приобретают тканеспецифическую резистентность к ним [6]. Продемонстрировано также, что глюкокортикоиды, даже при назначении в крайне высоких дозах, не оказывают существенного влияния на хронические воспалительные заболевания, к которым относятся бронхиальная астма, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунные заболевания. Однако побочные эффекты, связанные с высокими дозами и длительным применением глюкокортикоидов, значительно снижают терапевтические возможности их применения [7]. Таким образом, понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе резистентности к глюкокортикоидам, становится ключом к эффективному ведению пациентов.

Биологические эффекты глюкокортикоидов опосредуются в основном активацией глюкокортикоидных рецепторов, образующих комплекс глюкокортикоид–GR, который связывает ДНК и регулирует транскрипцию генов. Это приводит к уменьшению клеточного пула факторов транскрипции, таких как ядерный фактор NF- κ B и белок AP-1, а также к снижению экспрессии генов, способствующих аутореактивности Т- и В-клеток [8].

Глюкокортикоидный рецептор — это активируемый стероидными гормонами транскрипционный фактор, который связывается с различными элементами глюкокортикоидного ответа и регулирует транскрипцию множества генов, участвующих в процессах метаболизма, стресса и в воспалительных реакциях. Глюкокортикоидный рецептор представляет собой белок из 777 аминокислот, содержащий в своей структуре N-концевой домен (N-terminal domain, NTD), ДНК-связывающий домен (DNA-binding domain, DBD) и C-концевой лигандсвязывающий домен (C-terminal ligand-binding domain, LBD), которые соединены между собой шарнирным участком. В отсутствие лиганда глюкокортикоидный рецептор связывается с белками теплового шока и располагается в цитоплазме [9]. Глюкокортикоиды связываются с цитозольным GR, образуя димер, который затем перемещается в ядро, где функционирует как фактор транскрипции.

Путём альтернативного сплайсинга первичный транскрипт GR человека может образовывать GR- α и GR- β изоформы. GR- β действует как доминантно-отрицательный ингибитор GR- α , образуя гетеродимеры GR- α /GR- β , которые затем ограничивают способность GR- α индуцировать активацию транскрипции. Поскольку

GR- β способен подавлять функцию GR- α , можно предположить, что повышенная экспрессия GR- β может регулировать чувствительность клеток к глюкокортикоидам при широком спектре воспалительных заболеваний [10].

По данным исследований, GR- β обнаруживается в ядре. Чаще всего белок GR- β встречается в нормальных Т-лимфоцитах, макрофагах, нейтрофилах, эозинофилах и мононуклеарных клетках периферической крови (peripheral blood mononuclear cells, PBMC). Кроме того, белок GR- β с повышенной активностью экспрессируется в эпителиальных клетках, выстилающих терминальные бронхиолы лёгких, желчный проток в печени и формирующий наружный слой телец Гассалья в тимусе, а также в тканях мозга и сердца [11, 12]. Показано, что повышенная экспрессия GR- β связана с резистентностью к глюкокортикоидам при ряде воспалительных заболеваний, таких как астма, язвенный колит, ревматоидный артрит и системная красная волчанка [13]. В данном обзоре проведён анализ предполагаемой взаимосвязи между экспрессией GR- β и развитием резистентности к терапии глюкокортикоидами при различных заболеваниях, а также определение возможности использования GR- β в качестве биомаркера для выявления резистентности к глюкокортикоидам.

Поиск литературы проведён в базах данных Web of Science и PubMed по следующим ключевым словам: (GR- β) или (Glucocorticoid receptor beta) и (steroid resistant), или (steroid insensitive), или (steroid refractory), или (steroid unresponsive), или (corticosteroid resistant), или (corticosteroid insensitive), или (corticosteroid refractory), или (corticosteroid unresponsive).

АНАЛИЗ ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ЭКСПРЕССИЕЙ GR- β И РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное хроническое заболевание дыхательных путей, которое состоит из множества фенотипов с различными клиническими проявлениями. Несмотря на то, что большинство пациентов, страдающих бронхиальной астмой, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания, существенная часть (20–30%) больных имеет трудные для терапии фенотипы, которые связаны с высокой частотой госпитализаций (до 30%) и потребностью в интенсивной терапии (4–7%) [14].

Многие исследования показывают, что существует необходимость в дальнейшем совершенствовании терапии астмы, поскольку большая группа пациентов не отвечает на лечение глюкокортикоидами. Резистентность к глюкокортикоидам осложняет терапию астмы, поскольку у данных пациентов сохраняется воспаление дыхательных путей, и имеется множество побочных эффектов при длительной терапии высокими дозами глюкокортикоидов. Учитывая увеличение распространённости и тяжести бронхиальной астмы во всём мире, резистентность к глюкокортикоидам стала серьёзной проблемой, требующей разработки новых подходов к терапии данного заболевания [15].

Бронхиальная астма, резистентная к терапии глюкокортикоидами, характеризуется недостаточной эффективностью данной группы препаратов для подавления ключевых, связанных с заболеванием, клеточно-опосредованных воспалительных реакций в дыхательных путях. Большинство пациентов, страдающих бронхиальной астмой, хорошо поддаются лечению низкими или умеренными дозами ингаляционных глюкокортикоидов. Однако ~5–10% пациентов с астмой не отвечают даже на высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов [16]. Механизм этого явления до конца не изучен, но может быть связан с повышенной экспрессией β -изоформы глюкокортикоидного рецептора [17].

Клетки бронхоальвеолярного лаважа и мононуклеарные клетки периферической крови были исследованы иммуногистохимически с использованием специфических к GR- β антител: показано, что у пациентов с резистентностью к терапии глюкокортикоидами уровень GR- β был повышен [18, 19]. Анализ методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, представленный в двух исследованиях, подтверждал данные иммуногистохимии, где уровень GR- β был выше у пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами [20, 21], однако в одном из исследований было показано отсутствие различий между уровнями экспрессии GR- β в группах пациентов с резистентностью и без неё [22].

В двух статьях, где изучалось содержимое бронхоальвеолярного лаважа, было показано, что уровень GR- β повышен у пациентов с астмой, устойчивых к терапии глюкокортикоидами [18, 21], однако различий в уровне мРНК GR- α в бронхоальвеолярном лаваже для группы пациентов, устойчивых к терапии глюкокортикоидами и чувствительных к ней, обнаружено не было [20–22]. Ещё одно исследование клеток бронхоальвеолярного лаважа и мононуклеарных клеток периферической крови, проведённое с использованием метода иммуногистохимического окрашивания, также показало повышенный уровень GR- β в группе пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами. Кроме того, экспрессия GR- β была особенно высокой в Т-клетках дыхательных путей, которые, как считается, играют важную роль в патогенезе астмы [18].

Таким образом, данные исследования демонстрируют, что устойчивость пациентов с астмой к терапии глюкокортикоидами ассоциирована с увеличением экспрессии изоформы GR- β .

Полипозный риносинусит

Полипозный риносинусит — воспалительное заболевание с интенсивной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки дыхательных путей. Под воздействием триггерных факторов активированные эпителиальные клетки являются первоначальным источником синтеза определённых цитокинов, индуцирующих хемотаксис в слизистую оболочку носа и околоносовых пазух воспалительных клеток с последующей пролиферацией и активацией фибробластов и, в конечном итоге, образованием полипов [23]. Клиническое улучшение состояния пациентов при использовании сильнодействующих топических глюкокортикоидов наблюдается только после длительного лечения, а в некоторых случаях заболевание прогрессирует, несмотря на проведённую терапию [24].

Для анализа корреляции уровня экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и глюкокортикоидной резистентности у пациентов с диагнозом полипозного риносинусита был проведён анализ результатов четырёх независимых исследований. Группы авторов под руководством J.M. Xue [25] и P. Li [26] отметили, что в тканях слизистой оболочки носа уровень GR- β в целом был выше в группе пациентов, устойчивых к терапии глюкокортикоидами, чем в группе чувствительных к ней пациентов. Однако B.R. Choi и соавт. [27] показали, что в тканях слизистой оболочки носа уровень GR- β был одинаковым в указанных группах пациентов, и продемонстрировали также, что уровень GR- α был выше в группе пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами. Однако следует отметить, что J.M. Xue и соавт. [25] наблюдали снижение уровня GR- α в группе пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами. Кроме того, P. Li и соавт. [26] зафиксировали, что соотношение GR- α /GR- β было ниже в группе пациентов, устойчивых к терапии глюкокортикоидами, по сравнению с группой пациентов, чувствительных к ней. В работе D.L. Namilos и соавт. [24] показано увеличение количества воспалительных клеток, сверхэкспрессирующих β -изоформу GR, у группы пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами. Экспрессия GR- β была обнаружена преимущественно в

T-лимфоцитах, эозинофилах и макрофагах. Зафиксировано также, что соотношение GR- α /GR- β было выше у пациентов, резистентных к глюкокортикоидной терапии. Таким образом, в приведённых исследованиях наблюдалась взаимосвязь между экспрессией GR- β и развитием резистентности к терапии глюкокортикоидами.

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Язвенный колит — хроническое воспалительное заболевание, поражающее слизистую оболочку толстой кишки и характеризующееся рецидивирующим и ремиттирующим течением. Патогенез данного заболевания многофакторный, включает генетическую предрасположенность, дефекты эпителиального барьера, нарушение регуляции иммунных реакций и воздействие факторов окружающей среды [28]. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе ответа на терапию глюкокортикоидами, является ключом к выбору лекарственных препаратов для пациентов с язвенным колитом, что позволит оптимизировать их лечение [29]. В настоящее время большинство методов лечения, используемых при язвенном колите, являются неспецифическими, и один из них — лечение глюкокортикоидами, которые обычно используются для контроля активных фаз заболевания [30].

В ряде исследований показано, что увеличение уровня экспрессии мРНК GR- β часто обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с язвенным колитом, резистентных к терапии глюкокортикоидами, но редко — у пациентов, чувствительных к этим препаратам. Так, в двух исследованиях, включённых в данный обзор, было показано, что уровень экспрессии мРНК GR- β в тканях толстой кишки и мононуклеарных клетках периферической крови пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами, был выше, чем в группе пациентов, чувствительных к ней. Среднее соотношение GR- β /GR- α также было увеличено при активном язвенном колите [31, 32]. Исследование методом иммуногистохимии тоже показало, что в группе пациентов, устойчивых к терапии глюкокортикоидами, было больше GR- β + клеток. Что касается уровня мРНК GR- α , то значимой разницы по экспрессии данного рецептора между группами пациентов с устойчивостью к терапии глюкокортикоидами и без таковой выявлено не было, что подтверждало результаты иммуногистохимического анализа.

По результатам анализа представленных исследований можно сделать вывод, что увеличение уровня экспрессии GR- β коррелирует с развитием резистентности к терапии глюкокортикоидами.

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Иммунная тромбоцитопения — аутоиммунное геморрагическое заболевание, при котором патологические антитромбоцитарные антитела связываются с тромбоцитами и маркируют их для последующей фагоцитарной деградации, что вызывает чрезмерное разрушение и недостаточное производство тромбоцитов [33]. Глюкокортикоиды являются основным и наиболее эффективным способом лечения пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Чувствительность пациента к терапии глюкокортикоидами является важным фактором, определяющим выбор препарата для лечения иммунной тромбоцитопении.

Y. Liang с соавт. [34] установили, что уровни мРНК GR- α и GR- β были ниже в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами. L. Ma с соавт. [35] показали, что уровень экспрессии мРНК GR- α был значительно выше в группе пациентов, чувствительных к терапии глюкокортикоидами, однако значимой разницы между уровнями мРНК GR- β у пациентов с чувствительностью и без неё выявлено не было. В обоих исследованиях белок GR- β обнаружить не удалось.

В данных исследованиях продемонстрировано отсутствие увеличения уровня экспрессии GR- β , что может быть обусловлено иным механизмом развития устойчивости к терапии глюкокортикоидами.

БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона является хроническим воспалительным заболеванием кишечника, которое характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий под влиянием сложного патогенеза, в котором ключевую роль играет воспаление [36]. Глюкокортикоиды обладают хорошо известным иммуносупрессивным действием и широко используются в лечении хронических воспалительных заболеваний, в том числе таких, как болезнь Крона. Однако до 20% пациентов с болезнью Крона являются резистентными к этим препаратам. В исследовании R. Towers и соавт. [37] показано, что уровень экспрессии мРНК GR- β мононуклеарными клетками периферической крови был значительно выше у пациентов со стероидной резистентностью в активной фазе заболевания.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, поражающее в первую очередь суставы и связанное с появлением аутоантител [38]. Изменение уровня экспрессии изоформ GR потенциально может способствовать снижению чувствительности к глюкокортикоидам у пациентов с ревматоидным артритом. Так, D.L. Kozas и соавт. [39] обнаружили, что уровень как мРНК, так и белка GR- β был значительно выше в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ревматоидным артритом, у которых наблюдалась устойчивость к терапии глюкокортикоидами, однако уровень мРНК GR- α не зависел от наличия резистентности к этим препаратам. Было отмечено также, что даже небольшое увеличение экспрессии мРНК GR- β , наблюдаемое в группе пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами, может привести к значительному увеличению выработки белка и соответствующим биологическим эффектам. Полученные экспериментальные данные подтверждают, что избыточная экспрессия GR- β имеет прямое патофизиологическое отношение к феномену резистентности к глюкокортикоидам [39].

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Известно, что развитие резистентности к глюкокортикоидам может наблюдаться при терапии таких заболеваний, как рассеянный склероз, системная красная волчанка, гиперэозинофильный синдром, болезнь Фогта–Коянаги–Харады, нейросенсорная тугоухость, аллергический ринит и пр. По данным исследования, проведенного M. Matysiak с соавт. [40], у пациентов с резистентной к терапии глюкокортикоидами формой рассеянного склероза в мононуклеарных клетках периферической крови были снижены уровни экспрессии GR- α и GR- β . Молекулярный механизм нечувствительности к глюкокортикоидам у некоторых пациентов с рассеянным склерозом, предположительно, может быть связан с повышенным наличием белка hsp90 в цитоплазматическом комплексе GR, что приводит к ингибированию транслокации GR в ядро и снижению его транскрипции [40].

Y.C. Guan и соавт. [41] показали, что уровни экспрессии GR- β и GR- α у пациентов с системной красной волчанкой были ниже в группе пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами. У пациентов с гиперэозинофильным синдромом не было выявлено значимой разницы между уровнем экспрессии мРНК GR- β у пациентов с наличием и отсутствием резистентности к терапии глюкокортикоидами. На данный момент времени мало известно о механизмах развития резистентности к глюкокортикоидам у пациентов с данным синдромом, но предполагается, что он

может быть обусловлен нарушением апоптоза эозинофилов за счёт повышения уровня интерлейкина 5 (IL-5) [42].

Резистентность к глюкокортикоидам может развиваться и при лечении болезни Фогта–Коянаги–Харады — мультисистемного воспалительного заболевания, поражающего глаза, центральную нервную систему и кожу. Несмотря на высокие дозы глюкокортикоидов при лечении этой болезни, около 1/3 пациентов не отвечают на терапию, при этом сохраняется активное воспаление и развиваются угрожающие зрению осложнения, что требует иной иммуносупрессивной терапии. У пациентов с болезнью Фогта–Коянаги–Харады в исследовании С.А. Urzua и соавт. [43] не выявлено разницы в экспрессии мРНК GR- α и GR- β . По всей видимости, в этом случае резистентность к глюкокортикоидам развивается по иным механизмам, не зависящим от экспрессии GR- α и GR- β .

Известно, что глюкокортикоиды индуцируют апоптоз в неопластических лимфоидных клетках, а процессы, нарушающие апоптоз, вовлечены в развитие хронического лимфоцитарного лейкоза. При проведении количественного анализа с изоформ-специфичными С-концевыми антителами Н. Shahidi с соавт. [44] выявили заметно сниженную экспрессию GR- α и высокую экспрессию GR- β . Эти данные показывают, что несбалансированная экспрессия изоформ GR может быть механизмом устойчивости к терапии глюкокортикоидами и иметь значение для онкогенеза за счёт повышения выживаемости клеток.

Резистентность к глюкокортикоидам может развиваться также при терапии нейросенсорной тугоухости. По данным исследования X. Zhang и соавт. [45], проведённого в 2019 году, у пациентов с нейросенсорной тугоухостью в группах пациентов, устойчивых и чувствительных к терапии глюкокортикоидами, наблюдался одинаковый уровень экспрессии мРНК GR- α и GR- β .

Одной из аллергопатологий, при терапии которой часто развивается резистентность к глюкокортикоидам, является аллергический ринит — реакция гиперчувствительности I типа, возникающая в слизистой оболочке носа в ответ на аэроаллергены, такие как пыльца трав и деревьев, клещи домашней пыли, перхоть животных и пр. Препараты на основе глюкокортикоидов являются основой противовоспалительной терапии при лечении аллергических заболеваний, включая аллергический ринит. Тем не менее часть пациентов не реагирует на терапию этими препаратами [46]. А. Ishida и соавт. [47] показали, что уровень GR- β в слизистой оболочке носа у пациентов с аллергическим ринитом, резистентных к терапии глюкокортикоидами, был значительно выше, чем у чувствительных к терапии этими препаратами. Исследователи не выявили различий в уровне GR- α между пациентами, демонстрирующими резистентность к глюкокортикоидам, и без неё.

Данные, полученные при анализе исследований, включённых в обзор, представлены в табл. 1. Можно заметить, что в большинстве исследований, посвящённых астме, полипозному риносинуситу, язвенному колиту, болезни Крона, ревматоидному артриту и аллергическому риниту, выявляется взаимосвязь между экспрессией GR- β и развитием резистентности к терапии глюкокортикоидами. Однако при некоторых патологиях (иммунная тромбоцитопения, рассеянный склероз, системная красная волчанка, гиперэозинофильный синдром и болезнь Фогта–Коянаги–Харады) данной корреляции не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Глюкокортикоиды — это стероидные гормоны, секретируемые надпочечниками, важные для поддержания базального гомеостаза и гомеостаза, связанного со стрессом. В фармакологических дозах глюкокортикоиды используют как мощные иммуносупрессивные и противовоспалительные средства при лечении многих

воспалительных, аллергических, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний [48]. Наличие генетической предрасположенности, а также длительное лечение глюкокортикоидами угрожают развитием резистентности к ним [49]. Показано, что 30% пациентов с ревматоидным артритом [4], 5–10% пациентов с астмой [50], до 30% пациентов с язвенным колитом [51] и 20% с болезнью Крона [52] не отвечают на терапию глюкокортикоидами.

Всё большее число исследований указывает на то, что изменения относительной экспрессии изоформ GR- α и GR- β глюкокортикоидного рецептора связаны с резистентностью к глюкокортикоидам и могут способствовать её развитию [49]. Ген GR человека расположен на хромосоме 5 и состоит из девяти экзонов. С помощью альтернативного сплайсинга первичного транскрипта образуются две изоформы (GR- α и GR- β) [53]. В отсутствие глюкокортикоидов GR- α находится в цитоплазме клеток, существуя в виде мультибелкового комплекса, состоящего из полипептидного рецептора, двух субъединиц белка теплового шока hsp90, иммунофилинов и ряда дополнительных белков. Связывание гормона вызывает конформационные изменения в рецепторе, что приводит к диссоциации от hsp90 и других вспомогательных белков. Данная конформация позволяет перемещать комплекс гормон–GR- α в клеточное ядро, где он модулирует экспрессию генов-мишеней. Попав в ядро, GR- α влияет на транскрипцию генов путём связывания со специфическими элементами ДНК, известными как элементы ответа глюкокортикоидов (glucocorticoid response element, GRE), либо путём белок-белковых взаимодействий с другими факторами транскрипции, такими как AP-1, NF- κ B или члены семейства STAT.

В отличие от GR- α , GR- β обнаруживается в ядре и, как считается, не связывает лиганд. Кроме того, GR- β не может самостоятельно влиять на экспрессию генов [12]. Субклеточное распределение GR- β остаётся спорным. В нескольких исследованиях GR- β был обнаружен как в ядре, так и в цитоплазме. Однако R.H. Oakley и соавт. [11] определили наличие GR- β в ядре клетки как в отсутствие, так и в присутствии гормона [10]. Исследования с использованием метода котрансфекции показали, что GR- β действует как доминантно-отрицательный ингибитор GR- α -опосредованной транскрипционной активации через механизм, связанный с образованием гетеродимеров GR- α /GR- β [54, 55]. Предполагается, что образование гетеродимеров может быть причиной снижения эффективности действия глюкокортикоидов в клетках, сверхэкспрессирующих GR- β [56, 57]. Практически во всех тканях и клетках человека, которые были проанализированы, была определена мРНК GR- β [51].

Анализ литературы показал, что повышенная экспрессия GR- β может быть связана с резистентностью к глюкокортикоидам при ряде воспалительных заболеваний, таких как астма, язвенный колит, ревматоидный артрит, аллергический ринит, системная красная волчанка [13]. В большинстве рассмотренных исследований был выявлен повышенный уровень экспрессии GR- β в группе пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами, по сравнению с группой чувствительных к ней пациентов. Во всех исследованиях, посвящённых астме, повышенный уровень GR- β наблюдался либо в мононуклеарных клетках периферической крови, либо в бронхоальвеолярном лаваже. В трёх исследованиях, в которых изучался полипозный риносинусит, а также в двух публикациях по язвенному колиту было показано, что уровень GR- β в группе пациентов, резистентных к терапии глюкокортикоидами, также был повышен. Уровень экспрессии GR- β повышался также при болезни Крона, аллергическом рините и ревматоидном артрите, однако у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, резистентных к терапии глюкокортикоидами, повышения уровня GR- β не наблюдалось.

Таким образом, в целом у стероидрезистентных форм бронхиальной астмы, полипозного риносинусита, язвенного колита, аллергического ринита, болезни Крона

и ревматоидного артрита при развитии резистентности к терапии глюкокортикоидами уровень экспрессии GR- β повышался. В большинстве исследований повышенный уровень экспрессии GR- β в мононуклеарных клетках периферической крови был зарегистрирован методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая экспрессия GR- β в мононуклеарных клетках периферической крови подтверждает возможность использования GR- β в качестве биомаркера резистентности к глюкокортикоидам. Данный результат представляет интерес в связи с тем, что проведение анализа мононуклеарных клеток периферической крови является малоинвазивной процедурой по сравнению с другими подходами к получению образцов. Врачи и исследователи смогут получить важные сведения о риске развития резистентности к глюкокортикоидам при различных заболеваниях, оценив экспрессию GR- β у пациентов относительно простым и недорогим методом, как полимеразная цепная реакция. Кроме того, понимание молекулярных механизмов действия GR может способствовать разработке новых противовоспалительных препаратов, а также разработке способов преодоления резистентности к глюкокортикоидам при лечении многих воспалительных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-45-10031 (<https://rscf.ru/project/23-45-10031>).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.А. Паршина — сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович — сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование статьи; И.П. Шиловский, Н.Н. Шершакова — сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; М.Р. Хаитов — анализ литературных данных и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work was supported by Russian Science Foundation grant № 23-45-10031 (<https://rscf.ru/project/23-45-10031>).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.A. Parshina — collection and analysis of literary sources, writing the text the article; A.G. Kadushkin, A.D. Taganovich — collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; I.P. Shilovskiy, N.N. Shershakova — collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; M.R. Khaitov — analysis of literary sources and editing an article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases // *Lancet*. 2009. Vol. 373, N 9678. P. 1905–1917. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3
2. Yang N., Ray D.W., Matthews L.C. Current concepts in glucocorticoid resistance // *Steroids*. 2012. Vol. 77, N 11. P. 1041–1049. doi: 10.1016/j.steroids.2012.05.007
3. Wilkinson L., Verhoog N.J., Louw A. Disease- and treatment-associated acquired glucocorticoid resistance // *Endocr Connect*. 2018. Vol. 7, N 12. P. R328–R349. doi: 10.1530/EC-18-0421
4. Chikanza I.C., Kozaci D.L. Corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: Molecular and cellular perspectives // *Rheumatology (Oxford)*. 2004. Vol. 43, N 11. P. 1337–1345. doi: 10.1093/rheumatology/keh333
5. Rodriguez J.M., Monsalves-Alvarez M., Henriquez S., et al. Glucocorticoid resistance in chronic diseases // *Steroids*. 2016. Vol. 115. P. 182–192. doi: 10.1016/j.steroids.2016.09.010
6. Barnes P.J. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010. Vol. 120, N 2-3. P. 76–85. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.018
7. Schäcke H., Döcke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids // *Pharmacol Ther*. 2002. Vol. 96, N 1. P. 23–43. doi: 10.1016/s0163-7258(02)00297-8
8. Reichardt H.M., Schütz G. Glucocorticoid signalling--multiple variations of a common theme // *Mol Cell Endocrinol*. 1998. Vol. 146, N 1-2. P. 1–6. doi: 10.1016/s0303-7207(98)00208-1
9. Frank F., Ortlund E.A., Liu X. Structural insights into glucocorticoid receptor function // *Biochem Soc Trans*. 2021. Vol. 49, N 5. P. 2333–2343. doi: 10.1042/BST20210419
10. Pujols L., Mullol J., Torrego A., Picado C. Glucocorticoid receptors in human airways // *Allergy*. 2004. Vol. 59, N 10. P. 1042–1052. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00635.x
11. Oakley R.H., Webster J.C., Sar M., et al. Expression and subcellular distribution of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor // *Endocrinology*. 1997. Vol. 138, N 11. P. 5028–5038. doi: 10.1210/endo.138.11.5501
12. Lewis-Tuffin L.J., Cidlowski J.A. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance // *Ann NY Acad Sci*. 2006. Vol. 1069. P. 1–9. doi: 10.1196/annals.1351.001
13. Kubin M.E., Hägg P.M., Kokkonen N., et al. Glucocorticoid receptors GR α and GR β are expressed in inflammatory dermatoses // *Eur J Dermatol*. 2016. Vol. 26, N 1. P. 21–27. doi: 10.1684/ejd.2015.2691
14. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Бронхиальная астма // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 4. С. 40–106. EDN: PQIFPT doi: 10.36691/RJA1500
15. Goleva E., Hauk P.J., Boguniewicz J., et al. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120, N 5. P. 1065–1072. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.042
16. Порошина А.С., Шершакова Н.Н., Шиловский И.П., и др. Роль ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности // *Иммунология*. 2023. Т. 44, № 4. С. 500–510. EDN: CJBRC doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510
17. Sousa A.R., Lane S.J., Cidlowski J.A., et al. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 105, N 5. P. 943–950. doi: 10.1067/mai.2000.106486
18. Hamid Q.A., Wenzel S.E., Hauk P.J., et al. Increased glucocorticoid receptor β in airway cells of glucocorticoid--insensitive asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999.

Vol. 159, N 5, Pt. 1. P. 1600–1604. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9804131

19. Leung D.Y., Hamid Q., Vottero A., et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β // *J Exp Med*. 1997. Vol. 186, N 9. P. 1567–1574. doi: 10.1084/jem.186.9.1567
20. Goleva E., Jackson L.P., Gleason M., Leung D.Y. Usefulness of PBMCs to predict clinical response to corticosteroids in asthmatic patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 3. P. 687–693. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.001
21. Goleva E., Li L., Eves P.T., et al. Increased glucocorticoid receptor β alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. Vol. 173, N 6. P. 607–616. doi: 10.1164/rccm.200507-1046oc
22. Li L.B., Leung D.Y., Martin R.J., Goleva E. Inhibition of histone deacetylase 2 expression by elevated glucocorticoid receptor beta in steroid-resistant asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. Vol. 182, N 7. P. 877–883. doi: 10.1164/rccm.201001-0015OC
23. Савлевич Е.Л., Зурочка А.В., Курбачева О.М., и др. Плейоморфизм цитокинового профиля в ткани полипов в зависимости от фенотипа полипозного риносинусита // *Вестник оториноларингологии*. 2022. Т. 88, № 1. С. 50–56. EDN: YRQNQC doi: 10.17116/otorino20228801150
24. Hamilos D.L., Leung D.Y., Muro S., et al. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 108, N 1. P. 59–68. doi: 10.1067/mai.2001.116428
25. Xue J.M., An Y.F., Suo L.M., et al. Livin in synergy with Ras induces and sustains corticosteroid resistance in the airway mucosa // *Int J Biol Sci*. 2021. Vol. 17, N 8. P. 2089–2098. doi: 10.7150/ijbs.58427
26. Li P., Li Y., Li Y.Q., et al. Glucocorticoid receptor expression and glucocorticoid therapeutic effect in nasal polyps // *Clin Invest Med*. 2010. Vol. 33, N 3. P. 181–188. doi: 10.25011/cim.v33i3.13724
27. Choi B.R., Kwon J.H., Gong S.J., et al. Expression of glucocorticoid receptor mRNAs in glucocorticoid-resistant nasal polyps // *Exp Mol Med*. 2006. Vol. 38, N 5. P. 466–473. doi: 10.1038/emm.2006.55
28. Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., et al. Ulcerative colitis // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10080. P. 1756–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2
29. Dubois-Camacho K., Ottum P.A., Franco-Muñoz D., et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23, N 36. P. 6628–6638. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6628
30. Liu C., Mo L.H., Feng B.S., et al. Twist1 contributes to developing and sustaining corticosteroid resistance in ulcerative colitis // *Theranostics*. 2021. Vol. 11, N 16. P. 7797–7812. doi: 10.7150/thno.62256
31. Fujishima S., Takeda H., Kawata S., Yamakawa M. The relationship between the expression of the glucocorticoid receptor in biopsied colonic mucosa and the glucocorticoid responsiveness of ulcerative colitis patients // *Clin Immunol*. 2009. Vol. 133, N 2. P. 208–217. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.006
32. Orij F., Ashida T., Nomura M., et al. Quantitative analysis for human glucocorticoid receptor α/β mRNA in IBD // *Biochem Biophys Res Commun*. 2002. Vol. 296, N 5. P. 1286–1294. doi: 10.1016/S0006-291X(02)02030-2
33. Semple J.W., Rebetz J., Maouia A., Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia // *Curr Opin Hematol*. 2020. Vol. 27, N 6. P. 423–429. doi: 10.1097/MOH.0000000000000612
34. Liang Y., Song M.M., Liu S.Y., Ma L.L. Relationship between expression of glucocorticoid receptor isoforms and glucocorticoid resistance in immune thrombocytopenia // *Hematology*. 2016. Vol. 21, N 7. P. 440–446.

doi: 10.1080/10245332.2015.1102371

35. Ma L., Fang M., Liang Y., et al. Low expression of glucocorticoid receptor alpha isoform in adult immune thrombocytopenia correlates with glucocorticoid resistance // *Ann Hematol.* 2013. Vol. 92, N 7. P. 953–960. doi: 10.1007/s00277-013-1705-5

36. Petagna L., Antonelli A., Ganini C., et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence // *Biology direct.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 23. doi: 10.1186/s13062-020-00280-5

37. Towers R., Naftali T., Gabay G., et al. High levels of glucocorticoid receptors in patients with active Crohn's disease may predict steroid resistance // *Clin Exp Immunol.* 2005. Vol. 141, N 2. P. 357–362. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02846.x

38. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., et al. Rheumatoid arthritis // *Nat Rev Dis Primers.* 2018. Vol. 4. P. 18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1

39. Kozaci D.L., Chernajovsky Y., Chikanza I.C. The differential expression of corticosteroid receptor isoforms in corticosteroid-resistant and -sensitive patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* 2007. Vol. 46, N 4. P. 579–585. doi: 10.1093/rheumatology/kel276

40. Matysiak M., Makosa B., Walczak A., Selmaj K. Patients with multiple sclerosis resisted to glucocorticoid therapy: Abnormal expression of heat-shock protein 90 in glucocorticoid receptor complex // *Mult Scler J.* 2008. Vol. 14, N 7. P. 919–926. doi: 10.1177/1352458508090666

41. Guan Y.C., Jiang L., Ma L.L., et al. Expression of glucocorticoid receptor isoforms and associations with serine/arginine-rich protein 30c and 40 in patients with systemic lupus erythematosus // *Clin Exp Rheumatol.* 2015. Vol. 33, N 2. P. 225–233.

42. Stokes K., Yoon P., Makiya M., et al. Mechanisms of glucocorticoid resistance in hypereosinophilic syndromes // *Clin Exp Allergy.* 2019. Vol. 49, N 12. P. 1598–1604. doi: 10.1111/cea.13509

43. Urzua C.A., Guerrero J., Gatica H., et al. Evaluation of the glucocorticoid receptor as a biomarker of treatment response in Vogt-Koyanagi-Harada disease // *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 2017. Vol. 58, N 2. P. 974–980. doi: 10.1167/iovs.16-20783

44. Shahidi H., Vottero A., Stratakis C.A., et al. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia // *Biochem Biophys Res Commun.* 1999. Vol. 254, N 3. P. 559–565. doi: 10.1006/bbrc.1998.9980

45. Zhang X., Chen J., Gao Z., et al. Response of glucocorticoid receptor alpha and histone deacetylase 2 to glucocorticoid treatment predicts the prognosis of sudden sensorineural hearing loss // *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019. Vol. 12, N 4. P. 367–375. doi: 10.21053/ceo.2018.01298

46. Шиловский И.П., Тимотиевич Е.Д., Каганова М.М., и др. Роль триады цитокинов, продуцируемых респираторным эпителием, в патогенезе аллергического ринита // *Иммунология.* 2024. Т. 45, № 2. С. 245–255. EDN: VOHQMG doi: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-245-255

47. Ishida A., Ohta N., Koike S., et al. Overexpression of glucocorticoid receptor- β in severe allergic rhinitis // *Auris Nasus Larynx.* 2010. Vol. 37, N 5. P. 584–588. doi: 10.1016/j.anl.2009.12.002

48. Kino T., Manoli I., Kelkar S., et al. Glucocorticoid receptor (GR) beta has intrinsic, GRalpha-independent transcriptional activity // *Biochem Biophys Res Commun.* 2009. Vol. 381, N 4. P. 671–675. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.110

49. Yudit M.R., Jewell C.M., Bienstock R.J., Cidlowski J.A. Molecular origins for the dominant negative function of human glucocorticoid receptor beta // *Mol Cell Biol.* 2003. Vol. 23, N 12. P. 4319–4330. doi: 10.1128/MCB.23.12.4319-4330.2003

50. Wadhwa R., Dua K., Adcock I.M., et al. Cellular mechanisms underlying steroid-

resistant asthma // Eur Respir Rev. 2019. Vol. 28, N 153. P. 190096. doi: 10.1183/16000617.0096-2019

51. Hearing S.D., Norman M., Probert C.S., et al. Predicting therapeutic outcome in severe ulcerative colitis by measuring in vitro steroid sensitivity of proliferating peripheral blood lymphocytes // Gut. 1999. Vol. 45, N 3. P. 382–388. doi: 10.1136/gut.45.3.382

52. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease // Gut. 1994. Vol. 35, N 3. P. 360–362. doi: 10.1136/gut.35.3.360

53. Yudit M.R., Cidlowski J.A. The glucocorticoid receptor: Coding a diversity of proteins and responses through a single gene // Mol Endocrinol. 2002. Vol. 16, N 8. P. 1719–1726. doi: 10.1210/me.2002-0106

54. Oakley R.H., Jewell C.M., Yudit M.R., et al. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor β isoform // J Biol Chem. 1999. Vol. 274, N 39. P. 27857–27866. doi: 10.1074/jbc.274.39.27857

55. Oakley R.H., Sar M., Cidlowski J.A. The human glucocorticoid receptor β isoform // J Biol Chem. 1996. Vol. 271, N 16. P. 9550–9559. doi: 10.1074/jbc.271.16.9550

56. Hauk P.J., Goleva E., Strickland I., et al. Increased glucocorticoid receptor β expression converts mouse hybridoma cells to a corticosteroid-insensitive phenotype // Am J Respir Cell Mol Biol. 2002. Vol. 27, N 3. P. 361–367. doi: 10.1165/rcmb.4861

57. Webster J.C., Oakley R.H., Jewell C.M., Cidlowski J.A. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative β -isoform: A mechanism for the generation of glucocorticoid resistance // Proc Nat Acad Sci. 2001. Vol. 98, N 12. P. 6865–6870. doi: 10.1073/pnas.121455098

REFERENCES

1. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373(9678):1905–1917. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3

2. Yang N, Ray DW, Matthews LC. Current concepts in glucocorticoid resistance. *Steroids*. 2012;77(11):1041–1049. doi: 10.1016/j.steroids.2012.05.007

3. Wilkinson L, Verhoog NJ, Louw A. Disease- and treatment-associated acquired glucocorticoid resistance. *Endocr Connect*. 2018;7(12):R328–R349. doi: 10.1530/EC-18-0421

4. Chikanza IC, Kozaci DL. Corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: Molecular and cellular perspectives. *Rheumatology*. 2004;43(11):1337–1345. doi: 10.1093/rheumatology/keh333

5. Rodriguez JM, Monsalves-Alvarez M, Henriquez S, et al. Glucocorticoid resistance in chronic diseases. *Steroids*. 2016;115:182–192. doi: 10.1016/j.steroids.2016.09.010

6. Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;120(2-3):76–85. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.018

7. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(1):23–43. doi: 10.1016/s0163-7258(02)00297-8

8. Reichardt HM, Schütz G. Glucocorticoid signalling--multiple variations of a common theme. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;146(1-2):1–6. doi: 10.1016/s0303-7207(98)00208-1

9. Frank F, Ortlund EA, Liu X. Structural insights into glucocorticoid receptor function. *Biochem Soc Trans*. 2021;49(5):2333–2343. doi: 10.1042/BST20210419

10. Pujols L, Mullol J, Torrego A, Picado C. Glucocorticoid receptors in human airways. *Allergy*. 2004;59(10):1042–1052. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00635.x

11. Oakley RH, Webster JC, Sar M, et al. Expression and subcellular distribution of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor. *Endocrinology*. 1997;138(11):5028–5038. doi: 10.1210/endo.138.11.5501

12. Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1069:1–9. doi: 10.1196/annals.1351.001
13. Kubin ME, Hägg PM, Kokkonen N, et al. Glucocorticoid receptors GR α and GR β are expressed in inflammatory dermatoses. *Eur J Dermatol.* 2016;26(1):21–27. doi: 10.1684/ejd.2015.2691
14. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Asthma. *Russ J Allergy.* 2021;18(4):40–106. EDN: PQIFPT doi: 10.36691/RJA1500
15. Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz J, et al. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1065–1072. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.042
16. Poroshina AS, Shershakova NN, Shilovskiy IP, et al. Role of IL-25, IL-33 and TSLP in the development of corticosteroid resistance. *Immunologiya.* 2023;44(4):500–510. EDN: CJBRC doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510
17. Sousa AR, Lane SJ, Cidlowski JA, et al. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(5):943–950. doi: 10.1067/mai.2000.106486
18. Hamid QA, Wenzel SE, Hauk PJ, et al. Increased glucocorticoid receptor β in airway cells of glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5, Pt 1):1600–1604. doi: 10.1164/ajrcm.159.5.9804131
19. Leung DY, Hamid Q, Vottero A, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β . *J Exp Med.* 1997;186(9):1567–1574. doi: 10.1084/jem.186.9.1567
20. Goleva E, Jackson LP, Gleason M, Leung DY. Usefulness of PBMCs to predict clinical response to corticosteroids in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):687–693. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.001
21. Goleva E, Li L, Eves PT, et al. Increased glucocorticoid receptor β alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(6):607–616. doi: 10.1164/rccm.200507-1046oc
22. Li LB, Leung DY, Martin RJ, Goleva E. Inhibition of histone deacetylase 2 expression by elevated glucocorticoid receptor beta in steroid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):877–883. doi: 10.1164/rccm.201001-0015OC
23. Savlevich EL, Zurochka AV, Kurbacheva OM, et al. Pleiomorphism of the cytokine profile in nasal polyp tissue depending on the phenotype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik otorinolaringologii.* 2022;88(1):50–56. EDN: YRQNQC doi: 10.17116/otorino20228801150
24. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, et al. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):59–68. doi: 10.1067/mai.2001.116428
25. Xue JM, An YF, Suo LM, et al. Livin in synergy with Ras induces and sustains corticosteroid resistance in the airway mucosa. *Int J Biol Sci.* 2021;17(8):2089–2098. doi: 10.7150/ijbs.58427
26. Li P, Li Y, Li YQ, et al. Glucocorticoid receptor expression and glucocorticoid therapeutic effect in nasal polyps. *Clin Invest Med.* 2010;33(3):181–188. doi: 10.25011/cim.v33i3.13724
27. Choi BR, Kwon JH, Gong SJ, et al. Expression of glucocorticoid receptor mRNAs in glucocorticoid-resistant nasal polyps. *Exp Mol Med.* 2006;38(5):466–473. doi: 10.1038/emm.2006.55
28. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2
29. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, et al. Glucocorticosteroid therapy

in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6628–6638. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6628

30. Liu C, Mo LH, Feng BS, et al. Twist1 contributes to developing and sustaining corticosteroid resistance in ulcerative colitis. *Theranostics*. 2021;11(16):7797–7812. doi: 10.7150/thno.62256

31. Fujishima S, Takeda H, Kawata S, Yamakawa M. The relationship between the expression of the glucocorticoid receptor in biopsied colonic mucosa and the glucocorticoid responsiveness of ulcerative colitis patients. *Clin Immunol*. 2009;133(2):208–217. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.006

32. Orii F, Ashida T, Nomura M, et al. Quantitative analysis for human glucocorticoid receptor α/β mRNA in IBD. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;296(5):1286–1294. doi: 10.1016/S0006-291X(02)02030-2

33. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(6):423–429. doi: 10.1097/MOH.0000000000000612

34. Liang Y, Song MM, Liu SY, Ma LL. Relationship between expression of glucocorticoid receptor isoforms and glucocorticoid resistance in immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2016;21(7):440–446. doi: 10.1080/10245332.2015.1102371

35. Ma L, Fang M, Liang Y, et al. Low expression of glucocorticoid receptor alpha isoform in adult immune thrombocytopenia correlates with glucocorticoid resistance. *Ann Hematol*. 2013;92(7):953–960. doi: 10.1007/s00277-013-1705-5

36. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology direct*. 2020;15(1):23. doi: 10.1186/s13062-020-00280-5

37. Towers R, Naftali T, Gabay G, et al. High levels of glucocorticoid receptors in patients with active Crohn's disease may predict steroid resistance. *Clin Exp Immunol*. 2005;141(2):357–362. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02846.x

38. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1

39. Kozaci DL, Chernajovsky Y, Chikanza IC. The differential expression of corticosteroid receptor isoforms in corticosteroid-resistant and -sensitive patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46(4):579–585. doi: 10.1093/rheumatology/kel276

40. Matysiak M, Makosa B, Walczak A, Selmaj K. Patients with multiple sclerosis resisted to glucocorticoid therapy: Abnormal expression of heat-shock protein 90 in glucocorticoid receptor complex. *Mult Scler J*. 2008;14(7):919–926. doi: 10.1177/1352458508090666

41. Guan YC, Jiang L, Ma LL, et al. Expression of glucocorticoid receptor isoforms and associations with serine/arginine-rich protein 30c and 40 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):225–233.

42. Stokes K, Yoon P, Makiya M, et al. Mechanisms of glucocorticoid resistance in hypereosinophilic syndromes. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(12):1598–1604. doi: 10.1111/cea.13509

43. Urzua CA, Guerrero J, Gatica H, et al. Evaluation of the glucocorticoid receptor as a biomarker of treatment response in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 2017;58(2):974–980. doi: 10.1167/iovs.16-20783

44. Shahidi H, Vottero A, Stratakis CA, et al. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254(3):559–565. doi: 10.1006/bbrc.1998.9980

45. Zhang X, Chen J, Gao Z, et al. Response of glucocorticoid receptor alpha and histone deacetylase 2 to glucocorticoid treatment predicts the prognosis of sudden sensorineural hearing loss. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019;12(4):367–375. doi: 10.21053/ceo.2018.01298
46. Shilovskiy IP, Timotievich ED, Kaganova MM, et al. The role of the triad of respiratory epithelial cell-derived cytokines in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Immunologiya.* 2024;45(2):245–55. EDN: VOHQMG doi: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-245-255
47. Ishida A, Ohta N, Koike S, et al. Overexpression of glucocorticoid receptor- β in severe allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(5):584–588. doi: 10.1016/j.anl.2009.12.002
48. Kino T, Manoli I, Kelkar S, et al. Glucocorticoid receptor (GR) beta has intrinsic, GRalpha-independent transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;381(4):671–675. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.110
49. Yudt MR, Jewell CM, Bienstock RJ, Cidlowski JA. Molecular origins for the dominant negative function of human glucocorticoid receptor beta. *Mol Cell Biol.* 2003;23(12):4319–4330. doi: 10.1128/MCB.23.12.4319-4330.2003
50. Wadhwa R, Dua K, Adcock IM, et al. Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190096. doi: 10.1183/16000617.0096-2019
51. Hearing SD, Norman M, Probert CS, et al. Predicting therapeutic outcome in severe ulcerative colitis by measuring in vitro steroid sensitivity of proliferating peripheral blood lymphocytes. *Gut.* 1999;45(3):382–388. doi: 10.1136/gut.45.3.382
52. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35(3):360–362. doi: 10.1136/gut.35.3.360
53. Yudt MR, Cidlowski JA. The glucocorticoid receptor: Coding a diversity of proteins and responses through a single gene. *Mol Endocrinol.* 2002;16(8):1719–1726. doi: 10.1210/me.2002-0106
54. Oakley RH, Jewell CM, Yudt MR, et al. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor β isoform. *J Biol Chem.* 1999;274(39):27857–27866. doi: 10.1074/jbc.274.39.27857
55. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor β isoform. *J Biol Chem.* 1996;271(16):9550–9559. doi: 10.1074/jbc.271.16.9550
56. Hauk PJ, Goleva E, Strickland I, et al. Increased glucocorticoid receptor β expression converts mouse hybridoma cells to a corticosteroid-insensitive phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(3):361–367. doi: 10.1165/rcmb.4861
57. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative β -isoform: A mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Nat Acad Sci.* 2001;98(12):6865–6870. doi: 10.1073/pnas.121455098

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
* Паршина Вероника Анатольевна; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0009-0001-7678-2489; e-mail: parshina.nicka@yandex.ru	* Veronika A. Parshina; address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia; ORCID: 0009-0001-7678-2489; e-mail: parshina.nicka@yandex.ru
Кадушкин Алексей Геннадьевич, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-1620-8477;	Aliaksei G. Kadushkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-1620-8477;

eLibrary SPIN: 7849-7475; e-mail: kadushkyn@gmail.com	eLibrary SPIN: 7849-7475; e-mail: kadushkyn@gmail.com
Таганович Анатолий Дмитриевич , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-0668-2888; eLibrary SPIN: 2449-5730; e-mail: taganovich@bsmu.by	Anatoli D. Taganovich , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-0668-2888; eLibrary SPIN: 2449-5730; e-mail: taganovich@bsmu.by
Шиловский Игорь Петрович , д-р биол. наук; ORCID: 0000-0001-5343-4230; eLibrary SPIN: 6008-7323; e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru	Igor P. Shilovskiy , Dr. Sci. (Biological); ORCID: 0000-0001-5343-4230; eLibrary SPIN: 6008-7323; e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
Шершакова Надежда Николаевна , д-р биол. наук; ORCID: 0000-0001-6444-6499; eLibrary SPIN: 7555-5925; e-mail: nn.shershakova@nrcii.ru	Nadezda N. Shershakova , Dr. Sci. (Biological); ORCID: 0000-0001-6444-6499; eLibrary SPIN: 7555-5925; e-mail: nn.shershakova@nrcii.ru
Хайтов Муса Рахимович , д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН; ORCID: 0000-0003-4961-9640; eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru	Musa R. Khaitov , MD, Dr. Sci. (Medicine), corresponding member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0003-4961-9640; eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author	

Accepted for publication

Таблица 1. Уровень экспрессии GR- β при различных заболеваниях у групп, резистентных к терапии глюкокортикоидами, по сравнению с чувствительными к ней группами пациентов
Table 1. GR- β expression levels in different diseases in steroid therapy resistant groups compared to steroid therapy sensitive groups

Заболевания, резистентные к терапии глюкокортикоидами	Экспрессия GR- β	
	Увеличение уровня	Отсутствие изменений
Бронхиальная астма	4 исследования [18–21]	1 исследование [22]
Полипозный риносинусит	3 исследования [24–26]	1 исследование [27]
Язвенный колит	2 исследования [31, 32]	-
Иммунная тромбоцитопения	-	1 исследование [35] В исследовании [34] уровень GR- β был снижен
Болезнь Крона	1 исследование [37]	-
Ревматоидный артрит	1 исследование [39]	-
Рассеянный склероз	-	1 исследование: уровень GR- β был снижен [40]
Системная красная волчанка	-	1 исследование: уровень GR- β был снижен [41]
Гиперэозинофильный синдром	-	1 исследование [42]
Болезнь Фогта–Коянаги– Харады	-	1 исследование [43]
Нейросенсорная тугоухость	-	1 исследование [45]
Аллергический ринит	1 исследование [47]	-