



## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

© Н. К. Залетова, А. Б. Чухловин, А. Т. Третьяк, Л. П. Востокова, Е. А. Корниенко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Статья касается анализа генных факторов, определяющих эффективность стероидной терапии хронических неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей, в частности — болезни Крона и неспецифического язвенного колита, частота которых составляет 5–15 на 100 000 детей и подростков. В острой фазе процесса терапия этих заболеваний основана на применении салицилатов и глюкокортикостероидов (ГКС), регулирующих систему цитокинов и функции иммунных клеток. Применение ГКС в высоких дозах оказывает выраженные иммуносупрессивные эффекты, которые реализуются через специфические рецепторы ГКС в клетках-мишенях. Количество и функциональность рецепторов глюкокортикоидов (РГК) важны для клинического ответа на лечение ГКС. Целью данного обзора был анализ основных генетических влияний на функции РГК. Здесь обсуждаются эффекты генных вариантов N363S, ER22/23EK, и NR3C1 — наиболее известных функциональных генных полиморфизмов ГРП. Эти полиморфизмы часто ассоциированы с измененной экспрессией генов РГК в конкретных случаях ВЗК. Кроме того, ряд других генных вариантов способен опосредованно модулировать экспрессию генов РГК. Таким образом, регуляторные воздействия отдельных генных вариантов на рецепторы ГКС могут не коррелировать с клиническими эффектами препарата. Поэтому мы предлагаем непосредственный способ оценки генной активности, т.е. количественный анализ генной транскрипции, по содержанию специфических мРНК в клетках пациента до начала и в период терапии ГКС, что позволяет в дальнейшем использовать этот параметр для оценки и прогнозирования выраженности индивидуального ответа на терапию ГКС у больных с ВЗК.

**Ключевые слова:** болезнь Крона; неспецифический язвенный колит; глюкокортикостероиды; терапия; рецепторы гормонов; полиморфизм; транскрипция генов.

## GENETIC FACTORS MODIFYING RESPONSE TO GLUCOCORTICOID TREATMENT IN CHRONIC PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

© N. K. Zaletova, A. B. Chukhlovin, A. T. Tretjak, L. P. Vostokova, E. A. Kornienko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** The article concerns genetic factors that determine efficiency of steroid treatment for chronic inflammatory bowel diseases (IBD) in children, focused, mostly, on Crohn disease and nonspecific ulcerative colitis. Their incidence comprises 5 to 15 per 100 000 children and adolescents. In acute phase, therapy of these diseases is based on salicylates and glucocorticoids which regulate cytokine network and immune cell functions. Application of high-dose glucocorticoids (GCs) exerts a sufficient immunosuppressive action. These effects are performed via specific GC receptors in the target cell populations. Hence, numbers and functionality of GC receptors are important for clinical response to GC treatment. The aim of this review is discern major genetic effects upon functioning of glucocorticoid receptors. Here we discuss effects of N363S, ER22/23EK, and NR3C1 variants, the most known GC functional gene polymorphisms. These gene variants are often associated with altered GC gene expression in individual cases of IBD. Moreover, some other gene variants are able to modulate the GC receptor expression, thus making it difficult to assess genetic predisposition to altered clinical response to glucocorticoids. Hence, the regulatory effects of single gene variants upon GC receptors may not show direct correlations with clinical effects of the drug. Therefore, we propose an immediate way to assess the gene activity, i.e., quantitative analysis of the gene transcription (mRNA detection) in the patients' cells before and during

glucocorticoid therapy, presuming further application of this parameter as a predictive marker for evaluation of optimal therapeutic response in the individual IBD patients.

**Key words:** Crohn's disease; nonspecific ulcerative colitis; glucocorticoids; treatment; hormone receptors; polymorphism; gene transcription.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит — становятся все более тревожной проблемой современной педиатрии, поскольку в последние годы отмечается неуклонный рост их частоты, особенно в западных странах [1]. Заболеваемость ими составляет примерно 5–15 на 100 000 детей и подростков, в Санкт-Петербурге она возросла в 10 раз за последние 10 лет. Определенная роль в возникновении ВЗК принадлежит изменению кишечной микробиоты и патологии локального иммунного ответа на микробные антигены [2]. Кроме того, риск развития ВЗК может зависеть от генетических факторов, влияющих на иммунный ответ, а также особенностей питания и образа жизни больного [10]. При этом функциональные дефекты кишечного барьера сопровождаются развитием неуклонно прогрессирующего воспаления.

Основой лечения ВЗК в период обострения является противовоспалительная терапия: препараты 5-аминосалициловой кислоты и глюкокортикостероиды (ГКС). Примерно в течение 60 лет ГКС используются в качестве средств первой линии терапии при ВЗК у детей и взрослых. До сих пор ГКС остаются наиболее эффективным средством терапии тяжелых форм ВЗК в период обострения. Как известно, они регулируют стресс-реакции, пролиферацию и гибель иммунных клеток, а также функции провоспалительных цитокинов. Применение ГКС в больших дозах вызывает лимфолитический и иммуносупрессивный эффект. Поэтому множество препаратов естественных ГКС и их полусинтетических аналогов находит широкое применение в лечении воспалительных, аутоиммунных и злокачественных заболеваний и, несмотря на введение новых методов терапии, они остаются методом первой линии терапии, в частности, для индукции ремиссии при иммунопатологических состояниях различной локализации, в том числе — при ВЗК [7].

По данным ECCO (European Crohn Colite Organisation), примерно 79% детей, страдающих ВЗК, нуждаются в назначении ГКС. Они показаны при среднетяжелой и тяжелой формах болезни Крона и язвенного колита, распространенном поражении, умеренной или высокой активности процесса. Их общая эффективность составляет в среднем 82–85%.

Несмотря на доказанную эффективность и широкое использование ГКС, отмечаются большие индивидуальные различия по клиническому ответу на ГКС среди больных, особенно при лечении воспалительных заболеваний. Вопрос о природе ГКС-резистентности остается открытым по настоящее время. Эти различия в эффективности ГКС могут во многих случаях иметь генетические причины. За последние годы появились подробные сведения о генных вариантах рецепторов ГКС, влияющих на их терапевтическую эффективность. Показано, что ГКС взаимодействуют со специфическими рецепторами глюкокортикостероидов (РГК), через которые и реализуется подавление активности воспалительных генов.

Прежде всего, речь может идти о наследственном дефиците функций рецепторов стероидных гормонов в клетках организма. Так, мутации в гене РГК (NR3C1, подсемейство 3 ядерных рецепторов, группа C1) в редких случаях могут приводить к врожденным формам устойчивости к эффектам ГКС. Кроме того, имеются многочисленные работы о функциональных вариантах гена РГК, которые, по некоторым данным, ассоциируются с повышенной или пониженной чувствительностью к гормонотерапии [18, 20]. Следует принимать во внимание и функциональные генные варианты цитокинов — основных молекул-объектов воздействия ГКС. Сложная регуляция активности этих генов также влияет на индивидуальную чувствительность больных к гормональной терапии. Наряду с этим, ряд других фармакогенов может влиять на процессы переноса рецепторов внутри клеточной мишени ГКС, как, например, Р-гликопротеин (продукт гена *MDR1*), который вытесняет молекулы ГКС из клеток-мишеней и, тем самым, снижает его фармакологический эффект.

Многообразие подобных эффектов глюкокортикоидов подтверждается и работами последних лет. Так, одной из широко известных систем для анализа воздействия ГКС является тест с подавлением пролиферации лимфоидных клеток. В связи с этим группа авторов провела работу на 114 линиях вирус-трансформированных лимфоцитов [14]. При воздействии ГКС *in vitro* проводилась оценка экспрессии различных генов, и были обнаружены взаимодействия десятков генов, играющих важную роль в биологических эффектах ГКС (в том числе NQO1,

AIRE и SGK1) и влияющих на секрецию ИЛ-6. Было обнаружено, что генетическая изменчивость влияет на реакции близлежащих генов и привносит дополнительное разнообразие в активацию специфических генов под действием глюкокортикоидов.

Таким образом, одной из важных задач в прогнозировании индивидуального ответа на ГКС может быть оценка интегрального показателя — уровней транскрипционной активности гена РГК в клеточных популяциях больных, подлежащих терапии кортикостероидами.

#### АКТУАЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Первая работа о связи генных мутаций с ответом на терапию ГКС касалась генного варианта с заменой аспарагина на серин (N363S), которую провели с ДНК от 216 человек и показали наличие этой мутации у 13 пациентов [11]. Различия по уровням кортизола и инсулина определялись в тестах с дексаметазоном и в системе *in vitro*. У носителей мутации N363S отмечалось более выраженное снижение уровней кортизола, а также тенденция к повышенному ответу на дексаметазон в культуре лимфоцитов.

Биологические эффекты двух хорошо известных полиморфизмов — N363S и ER22/23EK — на экспрессию гена РГК были изучены в тестовой клеточной линии COS-1 [20]. Кроме того, исследовали трансактивирующие свойства этих генных вариантов в мононуклеарах крови от носителей соответствующих генных полиморфизмов. Оказалось, что полиморфизм ER22/23EK приводил к значительному подавлению экспрессии гена РГК. Вариант N363S, связанный с повышенной чувствительностью к ГКС, был ассоциирован с повышенной трансактивацией, как в модельных клетках COS-1, так и в клетках крови.

Роль полиморфизма BclI гена *NR3C1* в ответе на ГКС у больных с различными воспалительными процессами изучалась и в работе [6]. Определяли чувствительность к метилпреднизолону *in vitro* (культура Con A-стимулированных лимфоцитов). Была показана достоверная связь между мутацией BclI и повышенной чувствительностью к ГКС. Авторы предполагают прогностическую значимость данного теста для индивидуализации терапии ГКС.

Совсем недавно удалось показать важную роль экспрессии нетранслируемого экзона 1 A3 в реализации лимфотропного эффекта ГКС [13]. Авторы показали на нескольких лимфоидных клеточных линиях, что активация этого регуляторного участка в геноме лимфоцитов ведет к их усиленной гибели под влиянием глюкокортикоидов.

#### ГЕННЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И ОТВЕТ НА ГКС ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Аналогичные зависимости изучались при болезни Крона у детей, где устойчивость к ГКС отмечается в 10 % случаев. В работе [12] обследованы 12 вариантов гена РГК (*NR3C1*) у 296 пациентов с БК. Из них 4 маркера (rs6196, rs7701443, rs6190 и rs860457) показали связь с резистентностью к ГКС, что говорит о существенном генетическом компоненте в ответе на терапию ГКС.

Часто изучаемым полиморфизмом РГК является так называемый вариант BclI, который назван по специфическому ферменту-рестриктазе, которая применяется для его выявления в геноме. Вопрос о его прогностической значимости до сих пор открыт, так как различия между группами с обычной и измененной чувствительностью пока не очень велики. Так, в одной из работ [8], при обследовании 154 пациентов с ИБД показано достоверное различие в частоте варианта BclI гена РГК между группами с различным уровнем ответа на терапию ( $p=0,03$ ).

Несмотря на ряд публикаций о роли генных полиморфизмов в ответе на ГКС, эти работы все же дают противоречивые результаты. Так, китайские авторы провели метаанализ известных ассоциаций между тремя наиболее изученными генными полиморфизмами рецепторов глюкокортикоидных гормонов (ER22/23EK, N363S, и вариант BclI гена *NR3C1*) и ответом на лечение препаратами ГКС при ВЗК, чтобы сравнить противоречивые результаты, полученные в разных работах. Всего в анализ были включены 5 работ, касающиеся 942 случаев ВЗК [4]. Мета-анализ показал, что генные полиморфизмы ER22/23EK не проявляют достоверной корреляции с резистентностью к глюкокортикоидам при ВЗК. Что касается генных вариантов N363S, то генотипы AG+GG также не оказывали влияния на ответ к глюкокортикоидам по сравнению с генотипом AA (OR=1,19, 95 % CI 0,33–4,30). Аналогичным образом, полиморфизм BclI не был ассоциирован с генотипами CG + GG по ответу на ГКС (CC против CG+GG: OR=1,22; 95 % CI 0,70–2,13). Отсутствие различий было показано как при лечении болезни Крона, так и при язвенном колите. Таким образом, ни один из наиболее актуальных генных полиморфизмов (ER22/23EK, N363S, and BclI) не ассоциирован с резистентностью к ГКС при лечении воспалительных заболеваний кишечника. Возможно, требуется проведение более структурированных когортных исследований в разных популяционных выборках для уточнения ситуации.

## ГЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ РГК ПРИ ДРУГИХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ввиду регулярного использования ГКС при бронхиальной астме возникает вопрос о системном влиянии этих препаратов на уровень стресс-гормонов. Оказалось, что этот показатель зависит и от генных вариантов РГК. Такое исследование проведено у детей с бронхиальной астмой, леченных ингаляциями будесонида [22]. Среди изученных генных вариантов интерес представляет полиморфизм BclI (G/C), причем носители аллеля G имели повышенные уровни кортизола как до, так и после лечения, по сравнению с гомозиготами CC. Таким образом, генные варианты РГК могут влиять и на фоновые уровни глюкокортикоидных гормонов в организме.

В исследовании китайских авторов методом мультиплексной ПЦР выявляли генные полиморфизмы рецептора кортикостероидов у больных системной красной волчанкой [24]. Пациентов лечили преднизолоном в течение 12 недель. Эффект лечения оценивали по индексу активности заболевания. Из этой группы больных 110 пациентов оказались чувствительными к терапии, и 102 — резистентными к терапии ГКС. Всего для анализа ассоциаций были выбраны 18 полиморфизмов, из которых три имели существенную корреляцию с клиническим ответом на терапию (rs4912905, rs17100234 и rs7701443).

Таким образом, надежное прогнозирование индивидуальной чувствительности к терапии ГКС на основании определения генных полиморфизмов, имеющих отношение к уровням активности рецепторов ГКС, на текущий момент представляется маловероятным.

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ГКС КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА ГКС

*Генный полиморфизм и экспрессия гена рецептора глюкокортикоидов*

Полиморфные генные варианты ГКС-альфа человека были подробно изучены [16]. Материалом для исследования служили 240 образцов ДНК из 4 этнических групп, в которых проводили полное секвенирование гена NR3C1. Всего было обнаружено 108 полиморфизмов данного гена (как в кодирующих, так и в регуляторных участках). Для нескольких генных вариантов были показаны изменения экспрессии гена ГКС-альфа в клетках-носителях этих мутаций.

Для известного полиморфизма BclI гена РГК известны варианты C и G. Исследование реакций мононуклеаров крови от здоровых людей на воздействие дексаметазона *in vitro* показало, что экспрессия мРНК РГК в клетках с генотипом CC повышается в большей мере, нежели у лиц с генотипом GG [23].

*Изоформы рецепторов ГКС и ответ на гормональную терапию*

В работе, проведенной японскими авторами на мононуклеарах крови, упоминается, что повышенная экспрессия бета-изоформы рецептора ГКС (hGRbeta) с аномальным сплайсингом мРНК может быть ассоциирована с дефицитом ответа на терапию глюкокортикоидами. В данной работе выявлены более высокие уровни транскриптов hGRbeta в активном периоде язвенного колита, нежели в неактивной фазе [17].

В последующие годы проводились небольшие исследования пациентов с болезнью Крона (БК), как, например, работа израильских авторов, которые провели количественное определение основных изоформ мРНК рецепторов ГКС в мононуклеарах периферической крови [21]. Были обследованы 42 больных с БК. Содержание альфа-изоформы рецепторов в ремиссии БК оказалось значительно ниже, чем в контрольной группе. У гормонорезистентных пациентов в активной фазе уровни бета-изоформы РГК были особенно высокими, что может иметь прогностическое значение.

При обследовании больных с болезнью Беккета — другого известного аутоиммунного заболевания — было показано, что экспрессия РГК в мононуклеарах периферической крови у них достоверно выше, чем в контрольной группе, с преобладанием сплайс-варианта РГК-бета над РГК-альфа [19]. С этим, как предполагают авторы, и связана пониженная чувствительность к ГКС у больных с этим заболеванием. При этом частота минорных аллелей BclI и 9β, связанных с ответом на ГКС, не различалась у больных и здоровых лиц.

В плане регуляции транскрипции РГК представляют интерес данные [3], которые обнаружили сложную регуляцию со стороны ряда интронных (некодирующих) участков данного гена. В ходе работы были прогенотипированы более 220 доноров, и определен целый ряд генных вариантов (ОП). Показано, что первые экзоны гена РГК контролируются не одним, а несколькими регуляторными элементами. Некоторые из этих генных вариантов могут существенно понижать активность гена, которая к тому же является тканеспецифической.

Следовательно, уровень транскрипции гена РГК может быть более объективным показателем его активности, нежели многочисленные генные полиморфизмы, влияющие на его функцию. Таким образом, одной из важных задач в прогнозировании индивидуального ответа на ГКС может быть оценка интегрального показателя — уровней транскрипционной активности гена РГК в клеточных популяциях больных, подлежащих терапии кортикостероидами.



### Возможные эффекты других генов на экспрессию РГК

Экспрессия мРНК РГК может зависеть и от полиморфных вариантов других генов. Так, геномные исследования последних лет показывают, что чувствительность иммунных клеток к глюкокортикоидам связана с изменениями активности множества генов. В работе [15] показано, что вариабельность пролиферативного ответа под влиянием глюкокортикоидов коррелирует с активностью 27 генов, причем большинство из них регулируется аллельным вариантом rs11129354 супрессорного гена *RBMS3*.

В частности, белок, связывающий препарат FK506 (FKBP5), как выяснилось, может модулировать реакции гипоталамо-гипофизарной оси, влияя на чувствительность РГК (GR; NR3C1). При этом аллель T генного полиморфизма rs1360780 (C/T) гена *FKBP5* был ассоциирован с более высокими уровнями экспрессии мРНК генов РГК и *FKBP5* в мононуклеарах периферической крови под воздействием дексаметазона *in vivo* [9].

Ранее группа авторов показала также четкую ассоциацию между полиморфизмом глюкокортикоид-индуцированного гена типа 1 (GLCCI1, rs37972) и чувствительностью к гормонотерапии [5]. Показано, что этот ген экспрессируется, в частности, в легких и лимфоидных тканях — мишенях глюкокортикоидных гормонов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, известные генные полиморфизмы, изменяющие клинический ответ на ГКС, могут не иметь прямой связи с экспрессией генов рецепторных белков. В то же время экспрессия генов РГК и, вероятно, чувствительность терапии ГКС может находиться под регуляторными воздействиями других генов (шаперонов, цитокинов и др.).

Следовательно, наиболее рациональным подходом к прогнозированию индивидуального ответа на ГКС может быть оценка интегральной генной активности уровней транскрипции гена РГК по содержанию специфической мРНК в клетках больных, подлежащих терапии кортикостероидами (до и после курса терапии). Для этого необходимо применить количественную оценку генной экспрессии как основного показателя способности клеток к ответу на воздействия глюкокортикоидов в физиологических концентрациях и в терапевтических дозах.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Загорский С.Э., Беляева Л.М. Хронические воспалительные заболевания кишечника у детей и подростков. Минск: БелМАПО; 2007.
2. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. 2012; 3; 17–22.
3. Cao-Lei L., Leija S.C., Kumsta R. et al. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions. Hum. Genet. 2011; 129 (5): 533–43.
4. Chen H.L., Li L.R. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Dig. Dis. Sci. 2012; 57 (12): 3065–75.
5. Cheong H.I., Kang H.G., Schlondorff J. GLCCI1 single nucleotide polymorphisms in pediatric nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2012; 27 (9): 1595–9.
6. Cuzzoni E., De Iudibus S., Bartoli F. et al. Association between Bcl polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012; 73 (4): 651–5.
7. De Iudibus S., Franca R., Martellosi S. et al. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2011; 17 (9): 1095–1108.
8. De Iudibus S., Stocco G., Martellosi S. et al. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. J. Clin. Gastroenterol. 2011; 45 (1): e1–7.
9. Fujii T., Hori H., Ota M., Hattori K. et al. Effect of the common functional FKBP5 variant (rs1360780) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and peripheral blood gene expression. Psychoneuroendocrinology. 2014; 42: 89–97.
10. Hold G.L., Smith M., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? World J. Gastroenterol. 2014; 20 (5): 1192–1210.
11. Huizenga N.A., Koper J.W., De Lange P. et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83 (1): 144–51.
12. Krupoves A., Mack D., Deslandres C. et al. Variation in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) may be associated with corticosteroid dependency and resistance in children with Crohn's disease. Pharmacogenet. Genomics. 2011; 21 (8): 454–60.
13. Liddicoat D.R., Kyriassoudis K., Berzins S.P. et al. The glucocorticoid receptor 1A3 promoter correlates with high sensitivity to glucocorticoid-induced apoptosis in human lymphocytes. Immunol. Cell Biol. 2014 Jul 22. doi: 10.1038/icb.2014.57.
14. Maranville J.C., Luca F., Richards A.L. et al. Interactions between glucocorticoid treatment and cis-regu-

- latory polymorphisms contribute to cellular response phenotypes. *PLoS Genet.* 2011 Jul;7 (7): e1002162. doi: 10.1371/journal.pgen.1002162.
15. Maranville J.C., Baxter S.S., Witonsky D.B. et al. Genetic mapping with multiple levels of phenotypic information reveals determinants of lymphocyte glucocorticoid sensitivity. *Am.J. Hum. Genet.* 2013; 93 (4): 735–43.
  16. Niu N., Manickam V., Kalari K.R. et al. Human glucocorticoid receptor  $\alpha$  gene (NR3C1) pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (8): 3072–84.
  17. Orii F., Ashida T., Nomura M. et al. Quantitative analysis for human glucocorticoid receptor  $\alpha$ /beta mRNA in IBD. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 296 (5): 1286–94.
  18. Panek M., Pietras T., Szemraj J. et al. Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) haplotypes (ER22/23EK, N363S, BclI) with mood and anxiety disorders in patients with asthma. *Exp. Ther. Medicine.* 2014; 8: 662–70.
  19. Quax R.A., van Laar J.A., van Heerebeek R. et al. Glucocorticoid sensitivity in Behçet's disease. *Endocr. Connect.* 2012; 1 (2): 103–11.
  20. Russcher H., Smit P., van den Akker E.L. et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (10): 5804–10.
  21. 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): 357–62.
  22. Tsartsali L., Papadopoulos M., Lagona E. et al. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Neuroimmunomodulation.* 2012; 19 (2): 88–95.
  23. Xiang L., Marshall GD Jr. Glucocorticoid receptor BclI polymorphism associates with immunomodulatory response to stress hormone in human peripheral blood mononuclear cells. *Int.J. Immunogenet.* 2013; 40 (3): 222–9.
  24. Zou Y.F., Xu J.H., Wang F. et al. Association study of glucocorticoid receptor genetic polymorphisms with efficacy of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Autoimmunity.* 2013; 46 (8): 531–36.
  2. Tkachev A.V., Mkrtchjan L.S., Nikitina K.E., Volynskaja E.I. Vospalitel'nye zabolevanija kishechnika: na perekhrjostke problem [Intestinal inflammatory diseases: at the crossroad of problems]. *Prakticheskaja medicina.* 2012; 3; 17–22.
  3. Cao-Lei L., Leija S.C., Kumsta R. et al. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions. *Hum. Genet.* 2011; 129 (5): 533–43.
  4. Chen H.L., Li L.R. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57 (12): 3065–75.
  5. Cheong H.I., Kang H.G., Schlondorff J. GLCCI1 single nucleotide polymorphisms in pediatric nephrotic syndrome. *Pediat. Nephrol.* 2012; 27 (9): 1595–9.
  6. Cuzzoni E., De Iudicibus S., Bartoli F. et al. Association between BclI polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73 (4): 651–5.
  7. De Iudicibus S., Franca R., Martelossi S. et al. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (9): 1095–1108.
  8. De Iudicibus S., Stocco G., Martelossi S. et al. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 2011; 45 (1): e1–7.
  9. Fujii T., Hori H., Ota M., Hattori K. et al. Effect of the common functional FKBP5 variant (rs1360780) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and peripheral blood gene expression. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 42: 89–97.
  10. Hold G.L., Smith M., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (5): 1192–1210.
  11. Huizenga N.A., Koper J.W., De Lange P. et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1998; 83 (1): 144–51.
  12. Krupoves A., Mack D., Deslandres C. et al. Variation in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) may be associated with corticosteroid dependency and resistance in children with Crohn's disease. *Pharmacogenet. Genomics.* 2011; 21 (8): 454–60.
  13. Liddicoat D.R., Kyparissoudis K., Berzins S.P. et al. The glucocorticoid receptor 1A3 promoter correlates with high sensitivity to glucocorticoid-induced apoptosis in human lymphocytes. *Immunol. Cell Biol.* 2014 Jul 22. doi: 10.1038/icb.2014.57.
  14. Maranville J.C., Luca F., Richards A.L. et al. Interactions between glucocorticoid treatment and cis-regu-

## REFERENCES

1. Zagorskij S.Je., Beljaeva L.M. Hronicheskie vospalitel'nye zabolevanija kishechnika u detej i podrostkov [Chronic inflammatory intestinal diseases in children and adolescents]. Minsk: BelMAPO; 2007. (In Russian).

- latory polymorphisms contribute to cellular response phenotypes. *PLoS Genet.* 2011 Jul;7 (7): e1002162. doi: 10.1371/journal.pgen.1002162.
15. Maranville J.C., Baxter S.S., Witonsky D.B. et al. Genetic mapping with multiple levels of phenotypic information reveals determinants of lymphocyte glucocorticoid sensitivity. *Am.J. Hum. Genet.* 2013; 93 (4): 735–43.
  16. Niu N., Manickam V., Kalari K.R. et al. Human glucocorticoid receptor  $\alpha$  gene (NR3C1) pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (8): 3072–84.
  17. Orii F., Ashida T., Nomura M. et al. Quantitative analysis for human glucocorticoid receptor  $\alpha$ /beta mRNA in IBD. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 296 (5): 1286–94.
  18. Panek M., Pietras T., Szemraj J. et al. Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) haplotypes (ER22/23EK, N363S, BclI) with mood and anxiety disorders in patients with asthma. *Exp. Ther. Medicine.* 2014; 8: 662–70.
  19. Quax R.A., van Laar J.A., van Heerebeek R. et al. Glucocorticoid sensitivity in Behçet's disease. *Endocr. Connect.* 2012; 1 (2): 103–11.
  20. Russcher H., Smit P., van den Akker E.L. et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (10): 5804–10.
  21. 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): 357–62.
  22. Tsartsali L., Papadopoulos M., Lagona E. et al. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Neuroimmunomodulation.* 2012;19 (2): 88–95.
  23. Xiang L., Marshall GD Jr. Glucocorticoid receptor BclI polymorphism associates with immunomodulatory response to stress hormone in human peripheral blood mononuclear cells. *Int.J. Immunogenet.* 2013; 40 (3): 222–9.
  24. Zou Y.F., Xu J.H., Wang F. et al. Association study of glucocorticoid receptor genetic polymorphisms with efficacy of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Autoimmunity.* 2013; 46 (8): 531–36.

#### ◆ Информация об авторах

*Залетова Надежда Константиновна* — аспирант, кафедра гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nadezhda-zaletova@yandex.ru.

*Zaletova Nadezhda Konstantinovna* — Postgraduate Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nadezhda-zaletova@yandex.ru.

*Востокова Любовь Павловна* — научный сотрудник, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vostokova50@mail.ru.

*Vostokova Lubov Pavlovna* — Research Associate, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vostokova50@mail.ru.

*Чухловин Алексей Борисович* — д-р. мед. наук., зав. лабораторией молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

*Chukhlov Alexey Borisovich* — PhD, MD, Dr Med Sci, Head, Laboratory of Molecular Diagnostics with extended Group for Ecogenetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

*Корниенко Елена Александровна* — д-р. мед. наук., профессор, зав кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

*Kornienko Elena Alexandrovna* — PhD, MD, Professor, Head, Department of Gastroenterology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

*Третьяк Анна Тимофеевна* — Научный сотрудник, Лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.t.tretiak@gmail.com.

*Tretjak Anna Timofeevna* — Research Associate, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: a.t.tretiak@gmail.com.