

О.С. Торопова, А.Ф. Бровкина, Д.А. Сычёв

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация



# Эндокринная офтальмопатия: фармакогенетические маркеры эффективности глюкокортикостероидной терапии

В основе патологического процесса эндокринной офтальмопатии лежит повреждение мягких тканей орбиты на фоне нарушения функции щитовидной железы и даже ее эутиреоидного состояния, приводящих к морфологическим изменениям экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки — клеточной инфильтрации тканей Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, тучными и плазматическими клетками с выработкой провоспалительных цитокинов, фибробластов и гликозаминогликанов, способствующих увеличению содержимого орбиты в объеме с развитием экзофтальма и фиброза тканей в исходе воспалительного процесса. Глюкокортикостероиды являются «золотым стандартом» патогенетического лечения больных таких клинических форм эндокринной офтальмопатии, как отечный экзофтальм и эндокринная миопатия. Свойства препаратов данной группы таковы, что их можно использовать для подавления всех стадий воспаления в орбитальных тканях, предотвращая прогрессирование заболевания. Несмотря на имеющийся многолетний опыт применения различных методик глюкокортикостероидной терапии, на сегодняшний день не существует единых критериев эффективности данного лечения у больных эндокринной офтальмопатией. В статье представлены особенности глюкокортикостероидной терапии эндокринной офтальмопатии, а также данные литературы, на основании которых предприняты попытки объяснения причин резистентности к глюкокортикостероидам с учетом фармакогенетического профиля.

250

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, глюкокортикоидная терапия, полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора, система цитохрома P450.

**Для цитирования:** Торопова О.С., Бровкина А.Ф., Сычёв Д.А. Эндокринная офтальмопатия: фармакогенетические маркеры эффективности глюкокортикостероидной терапии. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):250–255. doi: 10.15690/vramn1176.

## Актуальность

Эндокринная офтальмопатия — прогрессирующее аутоиммунное заболевание мягких тканей орбиты, в основе развития которого лежит воспаление экстраокулярных мышц, орбитальной клетчатки с формированием фиброза тканей орбиты в исходе заболевания.

Понятие «эндокринная офтальмопатия» собирательное и включает в себя несколько клинических форм [1]. По принятой классификации А. Бровкиной [1] выделяют три клинических формы эндокринной офтальмопатии —

тиреотоксический псевдоэкзофтальм (отсутствуют патологические изменения в мягких тканях орбиты), отечный экзофтальм и эндокринная миопатия. Наибольшее клиническое значение имеют отечный экзофтальм и эндокринная миопатия, для которых характерно наличие элементов хронического воспаления в мягких тканях орбиты (экстраокулярные мышцы и орбитальная клетчатка). Именно у больных, страдающих этими клиническими формами, используют глюкокортикостероидную терапию.

Глюкокортикостероиды как безальтернативное средство для лечения таких больных (парентерально, перо-

O.S. Toropova, A.F. Brovkina, D.A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Endocrine Ophthalmopathy: Pharmacogenetic Markers of Efficiency of Glucocorticoid Therapy

The pathological process of endocrine ophthalmopathy is based on damage to the soft tissues of the orbit against the background of impaired thyroid function and even its euthyroid state. The pathogenetic mechanisms of the development of clinical symptoms of endocrine ophthalmopathy (EOP) are based on morphological changes in extraocular muscles (EOM) and orbital tissue: cellular tissue infiltration by representatives of the immune system (T- and B-lymphocytes, macrophages, mast and plasma cells), with the production of pro-inflammatory cytokines, fibroblasts and glycosaminoglycans, contributing to an increase in the contents of the orbit in volume with the development of exophthalmos and tissue fibrosis at the end of the inflammatory process. Glucocorticoids are the “gold standard” for the pathogenetic treatment of patients with clinical forms of endocrine ophthalmopathy: edematous exophthalmos and endocrine myopathy. The properties of drugs of this group are such that they can be used to suppress all stages of inflammation in the orbital tissues, preventing the progression of the disease. Despite the many years of experience in applying various glucocorticoid therapy techniques, to date there are no uniform criteria for the effectiveness of this treatment in patients with endocrine ophthalmopathy. The article presents the features of glucocorticoid therapy of endocrine ophthalmopathy, as well as literature data, on the basis of which attempts have been made to explain the causes of glucocorticoid resistance taking into account the pharmacogenetic profile.

**Keywords:** endocrine ophthalmopathy, glucocorticoid therapy, glucocorticoid receptor gene polymorphism, cytochrome P450 system.

**For citation:** Toropova OS, Brovkina AF, Sychev DA. Endocrine Ophthalmopathy: Pharmacogenetic Markers of Efficiency of Glucocorticoid Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):250–255. doi: 10.15690/vramn1176.

рально, ретробульбарные инъекции) используют с 1953 г. [2, 3]. Эффективность достигается за счет подавления воспаления в орбитальных тканях и предотвращения таким образом перехода процесса в стадию фиброза. Однако давно отмечено, что не все больные эндокринной офтальмопатией одинаково отвечают на терапию глюкокортикостероидами. До настоящего времени невозможно объяснить отсутствие результата на фоне проводимого лечения при некоторых формах отечного экзофтальма [4], а также у отдельных больных отечным экзофтальмом и эндокринной миопатией в активной стадии процесса (выраженный экзофтальм, отек и гиперемия слезного мясца и полулунной складки, расширенные и извитые сосуды эписклеры в месте прикрепления экстраокулярных мышц к склере, хемоз, офтальмогипертензия, ограничение подвижности глаз, диплопия). Среди критериев эффективности обозначены активность заболевания, непродолжительность анамнеза, раннее начало глюкокортикостероидной терапии (в течение 13 мес от появления симптомов) при полной компенсации показателей гормонов щитовидной железы [5]. Наряду с этим встречаются больные с коротким анамнезом заболевания, достаточно четко выраженными признаками воспаления, но не отвечающие на лечение.

### Фармакогенетические маркеры эффективности глюкокортикостероидной терапии эндокринной офтальмопатии

С момента изучения генома человека ученые начали обращать внимание на тот факт, что атипичные фармакологические ответы (до 50%), в частности неэффективность лекарственных средств или нежелательные (побочные) лекарственные реакции, обусловлены генетическими особенностями пациентов [6–9]. Это относится к полиморфным участкам генов белков, так называемым полиморфным маркерам или аллельным вариантам, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств [9–11].

К настоящему моменту есть основания полагать, что на молекулярном уровне свое действие на клетки-мишени глюкокортикостероиды осуществляют посредством регуляции транскрипции генов, что обусловлено их взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены практически во всех клетках и представляют собой белковый комплекс [12–14].

История открытия рецептора глюкокортикоидов насчитывает более 40 лет [15], когда был обнаружен внутриклеточный белок, обладающий высоким сродством и специфичностью к кортизолу и дексаметазону по химическому составу [16, 17]. Первые упоминания о транспортировке глюкокортикоидного рецептора из цитоплазмы клетки в ядро и связывании его с ДНК относятся к 1970-м годам [18–20].

Глюкокортикостероиды, проникая через клеточную мембрану, связываются с рецепторами глюкокортикоидов в цитоплазме клетки. Образовавшийся комплекс глюкокортикоид–рецептор транспортируется в ядро клетки, где взаимодействует со специфическими глюкокортикоид-отвечающими участками ДНК, что приводит к образованию матричного РНК (информационного) с последующим формированием регуляторных белков и ферментов, предопределяющих стероидный ответ [21].

С учетом молекулярных механизмов формирования стероидного ответа установить причины развития резис-

тентности к препаратам данного ряда представляется сложным. Полагают, что полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора может препятствовать формированию комплекса глюкокортикоид–рецептор, снижать транскрипцию и угнетать экспрессию генов, кодирующих белки, ответственные за клеточный ответ на терапию [15, 22–24].

### Ген *NR3C1*

Ген глюкокортикоидного рецептора (pГК) *NR3C1* находится на длинном плече хромосомы 5 и включает более 150 тыс. пар оснований. Ген представлен 9 экзонами, которые кодируют последовательность из 777 аминокислот [25, 26]. Известно около 2571 полиморфного варианта гена pГК, но пока практическое значение получили некоторые из них, в частности *N363S* (rs6195), *BCII* (rs41423247), *ER/23EK* (rs6189/rs6190), *TthIII* (rs10052957). Клинический интерес представляют полиморфные варианты гена pГК, которые замедляют взаимодействие гормона с рецептором, определяют его нестабильность и снижают активность [27]. Полиморфизм гена обусловлен изменением аминокислотной последовательности по типу замены единичного нуклеотида (single nucleotide polymorphism, SNP) [28, 29].

Частота встречаемости полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора невысока. Так, например, вариант *N363S* отмечен у ~4% населения, а *ER22/23EK* — у 3%. Частота встречаемости полиморфизма pГК может зависеть от этнической принадлежности. Так, в одной популяции частота встречаемости полиморфизма *N363S* составила 7,4% [30], а в двух других вообще не наблюдалась [31, 32]. Подобное распределение полиморфизма можно объяснить экологическими, социальными факторами и неоднородностью популяции [33].

Среди рассмотренных работ зарубежной литературы в период с 2012 по 2018 г. обнаружена одна публикация, которая посвящена анализу влияния полиморфизма *ER/23EK* (rs6189/rs6190), *N363S* (rs6195), *BCII* (rs41423247) гена *NR3C1* на чувствительность к глюкокортикостероидной терапии у больных орбитопатией Грейвса (синоним термина «эндокринная офтальмопатия», используемый в зарубежной литературе). Следует подчеркнуть, что в этом исследовании авторы не смогли найти полиморфные варианты гена глюкокортикоидного рецептора *NR3C1*, которые были бы в значительной степени связаны с терапевтическим ответом. Причиной явилась малая когорта пациентов (40 человек) для обнаружения достоверного значения в генетическом исследовании с учетом очень низкой частоты полиморфизма гена *NR3C1* [34].

В отечественной литературе в 2019 году появилась работа, посвященная изучению взаимосвязи полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора и ответа на глюкокортикостероидную терапию. Из четырех исследуемых полиморфных вариантов гена (rs56149945, rs41423247, rs6189, rs6190) авторы определили в качестве причины формирования истинной стероидрезистентности полиморфный вариант 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу [35]. Отдавая должное первенству публикации, следует все же подчеркнуть выводы самих авторов, что «встречаемость некоторых полиморфизмов соответствовала статистической значимости на уровне тенденции» и была связана с небольшим количеством пациентов, не исключена также и особенность выборки больных.

Наряду с эндокринной офтальмопатией роль полиморфных вариантов гена рецептора *NR3C1* на формирование резистентности к глюкокортикостероидам из-

учали при других аутоиммунных заболеваниях, сходных по своей морфологической картине (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит).

Оказалось, что полиморфные варианты гена *NR3C1* — *N363S* (rs6195) и *BCII* (rs41423247) — ассоциированы с повышенной чувствительностью к глюкокортикостероидам, а *ER/23EK* (rs6189/rs6190), *TthIII* (rs10052957), *9β* (rs6198), *rs6196*, *rs7701443*, *rs860457* связаны с резистентностью к ним (подавляют экспрессию гена *NR3C1*) (табл.).

В качестве причины формирования резистентности рассматривают не только наличие отдельного полиморфного варианта гена глюкокортикоидного рецептора, но и отдельный генотип каждого индивидуума.

Так, носители аллеля *BclI-G*, *N363S-G* связаны с высокими показателями терапевтического ответа на глюкокортикоидную терапию, а аллель *9β-G*, *ER22/23EK-A/A* — с пониженной восприимчивостью [33, 36–42].

**Гены изоферментов цитохрома P450**

Допустимым объяснением неэффективности проводимой глюкокортикоидной терапии могут быть изменения, связанные с метаболизмом стероидов с участием ферментов системы цитохрома (cytochrome, CYP) P450.

Представителями системы цитохрома P450 являются ферменты, которые локализируются в мембране эндоплазматического ретикулума клеток, главным образом печени, желудочно-кишечного тракта, а также в почках, легких, центральной нервной системе и принимают участие в реакции окисления I фазы биотрансформации лекарственного вещества, в ходе которой образуются

водорастворимые соединения путем внедрения молекулы кислорода в молекулу субстрата [43, 44].

К настоящему времени изучено более 1000 ферментов системы цитохрома, однако только 9 из них активно участвуют в биотрансформации лекарственных средств.

Предполагают, что в процессе инактивации лекарственного вещества ведущее место занимает ген цитохрома P450, полиморфизм которого определяет ферментативную активность белкового продукта этого гена [45–47]. Полиморфизм гена также обусловлен заменой одного нуклеотида в цепочке ДНК по типу SNP.

Гены, которые кодируют ферменты, участвующие в биотрансформации лекарственных средств, отличаются *многовариантным* полиморфизмом, что и объясняет различия в фармакокинетике, фармакодинамике и эффективности применяемых препаратов [48, 49]. В геноме человека насчитывают более 100 генов системы цитохрома P450, из них 48 так называемых псевдогенов [50], а доля измененных генов может варьировать от 10 до 30% в популяции.

Считают, что полиморфизм генов ферментов оказывает влияние на эффективность терапии не только за счет изменения процессов всасывания и экскреции препаратов, но также за счет структуры и функции рецепторов, на которые воздействуют лекарственные вещества. Полиморфизм генов ферментов CYP может быть причиной индивидуальных различий в скорости превращений лекарственных препаратов. Определенный набор полиморфных генов изоферментов у индивидуума определяет способность к повышенной или пониженной биотрансформации эндогенного вещества. Наличие однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в гене, который кодирует определенный фермент, может приво-

**Таблица.** Гены-кандидаты, ассоциированные с ответом на терапию глюкокортикостероидами при аутоиммунных заболеваниях

| Ген           | Полиморфизм  | Ответ на терапию   |
|---------------|--|--|
| <i>NR3C1</i>  | rs6189/rs6190  | Аллель А ассоциирована с пониженной чувствительностью к ГКС при ревматоидном артрите, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и идиопатическом нефротическом синдроме             |
|               | rs6195   | Аллель G ассоциирована с повышенной чувствительностью к ГКС при ревматоидном артрите, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и идиопатическом нефротическом синдроме             |
|               | rs41423247   | Аллель G ассоциирована с повышенной чувствительностью к ГКС у больных ревматоидным артритом, идиопатическим нефротическим синдромом; пониженной чувствительностью при бронхиальной астме |
|               | rs6196   | Ассоциированы с пониженной чувствительностью к ГКС при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите   |
|               | rs7701443  |  |
|               | rs860457   |  |
|               | rs10052957   | Ассоциирован с пониженной чувствительностью к ГКС при идиопатическом нефротическом синдроме  |
| rs6198        | Аллель G ассоциирована с пониженной чувствительностью к ГКС при ревматоидном артрите и идиопатическом нефротическом синдроме |  |
| <i>CYP3A4</i> | rs35599367 (intron6C>T)  | Аллель T ассоциирована с пониженной активностью изофермента CYP3A4   |
| <i>CYP3A5</i> | rs776746 (6986A>G)   | Генотип GG ассоциирован с повышенной чувствительностью к ГКС   |

Примечание. ГКС — глюкокортикостероид.

252

диль к выработке ферментов с измененной активностью, что вызывает, в свою очередь, изменение фармакокинетики лекарственных препаратов, метаболизируемых этим изоферментом [51]. Следует обратить внимание, что носитель определенного аллельного варианта гена может по-разному реагировать на терапевтические дозы лекарственного средства [52].

Доказано, что вероятность развития побочных реакций отмечается у больных с замедленными метаболическими реакциями, в то время как при сверхбыстром метаболизме концентрация того же вещества в плазме может и не достигать терапевтического уровня [53, 54].

Наиболее важным механизмом индукции ферментов цитохрома P450 является взаимодействие лекарственного вещества с конкретными внутриклеточными рецепторами — белками-регуляторами транскрипции гена. Этот комплекс, проникая в ядро клетки, действует на специфическую область гена, что приводит к увеличению экспрессии гена, кодирующего систему цитохрома [54, 55]. Исходя из этого положения, есть основание полагать, что степень активности фермента цитохрома P450 напрямую зависит от взаимодействия глюкокортикоидного рецептора с гормоном.

Наибольший интерес представляют ферменты CYP3A4 и CYP3A5, участвующие в метаболизме большого числа лекарственных препаратов, в том числе глюкокортикостероидов [56, 57]. В литературе недостаточно данных об участии полиморфизма генов цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP3A5) и их генотипов в метаболизме глюкокортикостероидов. Имеются сведения о том, что возможна ассоциация между полиморфизмом ферментов

системы цитохрома P450 и риском развития таких аутоиммунных заболеваний, как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, нефротический синдром [58–60].

### Заключение

Полученные в процессе изучения литературы данные о молекулярных механизмах формирования стероидного ответа, индивидуальных особенностях глюкокортикостероидов могут послужить основой для исследований, направленных на изучение влияния генетического полиморфизма глюкокортикоидного рецептора и системы ферментов цитохрома P450 на эффективность терапии и выявление факторов формирования глюкокортикостероидной резистентности у больных эндокринной офтальмопатией.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90038.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С. Классификация эндокринной офтальмопатии // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — Т.52. — №5. — С. 11–15. [Brovkina AF, Stoyukhina AS. Classification of endocrine ophthalmopathy. *Problems of endocrinology*. 2006;52(5):11–15. (In Russ).]
2. Kinsell LW, Partridge JW, Foreman N. The use of ACTH and cortisone in the treatment and in the differential diagnosis of malignant exophthalmos. *Ann Intern Med*. 1953;38(5):913–917. doi: 10.7326/0003-4819-38-5-913.
3. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594–2605. doi: 10.1056/NEJMcpr0801880.
4. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С. Мослехи Ш. Липогенный вариант отечного экзофтальма (клиника, лечение) // *Вестник офтальмологии*. — 2008. — Т.124. — №2. — С. 28–30. [Brovkina AF, Yatsenko OYu, Aubakirova AS, Moslekh Sh. Lipogenic type of edematous exophthalmos: clinical picture, treatment. *Annals of ophthalmology*. 2008;124(2):28–30. (In Russ).]
5. Бровкина А.Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринной офтальмопатии // *Вестник РАМН*. — 2003. — №5. — С. 47–55. [Brovkina AF. Recent aspects of pathogenesis and treatment of endocrinous ophthalmopathy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2003;(5):47–55. (In Russ).]
6. Меркулов В.М., Климова Н.В., Меркулова Т.И. Рецептор глюкокортикоидов: переход из цитоплазмы в клеточное ядро, хроматиновый и внутриядерный шапероновый циклы // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. — 2015. — Т.19. — №3. — С. 255–263. [Merkulov VM, Klimova NV, Merkulova TI. Glucocorticoid receptor: translocation from the cytoplasm to the nuclei, chromatin and intranuclear chaperone cycles. *Vavilov journal of genetics and breeding*. 2015;19(3):255–263. (In Russ).]
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1024 с. [Kukes VG. *Klinicheskaya farmakologiya*. Ed by V.G. Kukes, D.A. Sychev. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ).]
8. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348(6):538–549. doi: 10.1056/NEJMr020526.
9. Серединин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004. — 303 с. [Seredinin SB. *Lektsii po farmakogenetike*. Moscow: MIA; 2004. 303 p. (In Russ).]
10. Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2002. — №2. — С. 4–6. [Bochkov NP. Geneticheskie podkhody k otsenke bezopasnosti i effektivnosti lekarstvennykh sredstv. *Klinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv v Rossii*. 2002;(2):4–6. (In Russ).]
11. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348(6):529–537. doi: 10.1056/NEJMr020021.
12. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*. 1988;240(4854):889–895. doi: 10.1126/science.3283939.
13. Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;275(1-2):2–12. doi: 10.1016/j.mce.2007.05.018.
14. Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev*. 1997;18(3):306–360. doi: 10.1210/edrv.18.3.0303.
15. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat*. 2003;21(6):557–568. doi: 10.1002/humu.10213.

16. Baxter JD, Tomkins GM. Specific cytoplasmic glucocorticoid hormone receptors in hepatoma tissue culture cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68(5):932–937. doi: 10.1073/pnas.68.5.932.
17. Beato M, Kalimi M, Feigelson P. Correlation between glucocorticoid binding to specific liver cytosol receptors and enzyme induction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 1972;47(6):1464–1472. doi: 10.1016/0006-291x(72)90237-9.
18. Higgins SJ, Rousseau GG, Baxter JD, Tomkins GM. Early events in glucocorticoid action. Activation of the steroid receptor and its subsequent specific nuclear binding studied in a cell-free system. *J Biol Chem*. 1973;248(16):5866–5872.
19. Rousseau GG, Higgins SJ, Baxter JD, et al. Binding of glucocorticoid receptors to DNA. *J Biol Chem*. 1975;250(15):6015–6021.
20. Simons SS, Martinez HM, Garcea RL, et al. Interaction of glucocorticoid receptor-steroid complexes with acceptor sites. *J Biol Chem*. 1976;251(2):334–343.
21. Robert HO, John AC. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1033–1044. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.007.
22. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373(9678):1905–1917. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3.
23. Haarman EG, Kaspers GJ, Veerman AJ. Glucocorticoid resistance in childhood leukaemia: mechanisms and modulation. *Brit J Haematol*. 2003;120(6):919–929. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04189.x.
24. Lei SF, Deng FY, Liu XH, et al. Polymorphisms of four bone mineral density candidate genes in Chinese populations and comparison with other populations of different ethnicity. *J Bone Miner Metab*. 2003;21(1):34–42. doi: 10.1007/s007740300006.
25. Grobbee DE, de Jong FH, van Duyn CM, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes*. 2002;51(10):3128–3134. doi: 10.2337/diabetes.51.10.3128.
26. Орловский М.А. Аллельный полиморфизм рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (GR): от молекулярной биологии к клинике // *Biopolymers and Cell*. — 2012. — Т.28. — №5. — С. 338–351. [Orlovskiy MA. Allelic polymorphism of glucocorticoid receptor NR3C1 (GR): from molecular biology to clinical implications. *Biopolymers and cell*. 2012;28(5):338–351. (In Russ.)] doi: 10.7124/bc.000061.
27. Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В. Ген глюкокортикоидного рецептора: структура, полиморфизм и клинические ассоциации // *Georgian Medical News*. — 2013. — №219. — С. 53–57. [Pristupa LN, Kmyta VV, Savchenko OV. Gen gliukokortikoidnogo retseptora: struktura, polimorfizm i klinicheskie assotsiatsii. *Georgian Medical News*. 2013;(219):53–57. (In Russ.)]
28. Lin RC, Wang WY, Morris BJ. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *Br Med J*. 1999;319(7221):1337–1338. doi: 10.1136/bmj.319.7221.1337.
29. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ, et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med*. 2001;193(5):585–593. doi: 10.1084/jem.193.5.585.
30. Lange P, Koper J, Brinkmann A. Natural variants of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor do not alter sensitivity to glucocorticoids. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;153(1-2):163–168. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00072-6.
31. Grzanka A, Rogala B. Molecular mechanism of glucocorticoids and difficult asthma. *Allerg Asthma Immunol*. 2000;5:247–252.
32. Ikeda Y, Suehiro T, Shiinoki T, et al. A polymorphism in the promoter region of the glucocorticoid receptor gene is associated with its transcriptional activity. *Endocr J*. 2001;48(6):723–726. doi: 10.1507/endocrj.48.723.
33. Gross KL, Cidlowski JA. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(9):331–339. doi: 10.1016/j.tem.2008.07.009.
34. Vannucchi G, Covelli D, Campi I, et al. The therapeutic outcomes of intravenous steroids therapy for active Graves orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorph of the glucocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(1):55–61. doi: 10.1530/EJE-13-0611.
35. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Батырбекова Ф.Х., и др. Генетические факторы развития резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т.15. — №33. — С. 18–23. [Saakyan SV, Panteleyeva OG, Bатыrbekova FH, et al. Genetic factors of glucocorticoid resistance in patients with grave's ophthalmopathy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(33):18–23. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-18-23.
36. Van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:333–357. doi: 10.1210/rp.59.1.333.
37. Jewell CM, Cidlowski JA. Molecular evidence for a link between the N363S glucocorticoid receptor polymorphism and altered gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3268–3277. doi: 10.1210/jc.2007-0642.
38. Turner JD, Alt SR, Cao L, et al. Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: CpGislands, epigenetic sand more. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(12):1860–1868. doi: 10.1016/j.bcp.2010.06.037.
39. De Rijk R, Schaaf M, de Kloet E. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;81(2):103–122. doi: 10.1016/s0960-0760(02)00062-6.
40. Quax RA, Koper JW, Huisman AM, et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and in the glucocorticoidinduced transcript 1 gene are associated with disease activity and response to glucocorticoid bridging therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(8)1325–1333. doi: 10.1007/s00296-015-3235-z.
41. Залетова Н.К., Востокова Л.П., Чухловин А.Б., и др. Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей // *Педиатр*. — 2015. — Т.6. — №3. — С. 91–97. [Zaletova NK, Vostokova LP, Chukhlovin AB, et al. Genetic factors modifying response to glucocorticoid treatment in chronic pediatric inflammatory bowel diseases. *Pediatr*. 2015;6(3):91–97. (In Russ.)]
42. Keskin O, Uluca U, Birben E. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):507–513. doi: 10.1111/pai.12566.
43. Backes WL, Kelley RW. Organization of multiple cytochrome P450s with NADPH-cytochrome P450 reductase in membranes. *Pharmacol and Ther*. 2003;98(2):221–233. doi: 10.1016/s0163-7258(03)00031-7.
44. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Current Drug Metabolism*. 2002;3(6):561–597. doi: 10.2174/138920002337054.
45. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Гасанов Н.А. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе // *Клиническая медицина*. — 2007. — Т.85. — №2. — С. 58–63. [Kukes VG, Sychev DA, Gasanov NA. Present-day problems of clinical pharmacogenetics. *Klinicheskaya meditsina*. 2007;85(2):58–63. (In Russ.)]
46. Баранов В.С., Баранова Е.В., Ивашенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с. [Baranov VS, Baranova YeV, Ivashchenko TE, Aseyev MV. *Genom cheloveka i geny "predraspolozhennosti"*. Saint-Peterburg: Intermedika; 2000. 272 p. (In Russ.)]
47. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В.? и др. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 — 248 с. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'yev IV, et

- al. *Klinicheskaya farmakogenetika*: Uchebnoye posobiye. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 248 p. (In Russ.)]
48. Readman A. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing. *Pharmacotherapy*. 2001;21(2):235–241. doi: 10.1592/phco.21.2.235.34106.
49. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(8):587–603. doi: 10.2165/00003088-200140080-00003.
50. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(4):193–200. doi: 10.1016/j.tips.2004.02.007.
51. Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1147–1156. doi: 10.2147/DDDT.S149069.
52. Buck ML. The cytochrome P450 enzyme system and its effect on drug metabolism. *Pediatr Pharmacother*. 1997;3(5):211–216.
53. Lohoff FW. Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(3):423–439. doi: 10.1517/14656560903508762.
54. Tompkins LM, Wallace AD. Mechanisms of cytochrome P450 induction. *J Biochem Mol Toxicol*. 2007;21(4):176–181. doi: 10.1002/jbt.20180.
55. Azzalis LA, Fonseca FL, Simon KA, et al. Effects of ethanol on CYP2E1 levels and related oxidative stress using a standard balanced diet. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(3):324–329. doi: 10.3109/01480545.2011.619192.
56. Zuber R, Anzenbacherov E, Anzenbacher P. Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. *J Cell Mol Med*. 2002;6(2):189–198. doi: 10.1111/j.1582-4934.2002.tb00186.x.
57. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383–391. doi: 10.1038/86882.
58. Ito A, Okada Y, Hashita T. Sex differences in the blood concentration of tacrolimus in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients with CYP3A5\*3/\*3. *Biochem Genet*. 2017;55(3):268–277. doi: 10.1007/s10528-017-9795-8.
59. Takahiro M, Christopher R, Ward RM. The inhaled glucocorticoid fluticasone propionate efficiently inactivates cytochrome P450 3A5, a predominant lung P450 enzyme. *Chem Res Toxicol*. 2010;23(8):1356–1364. doi: 10.1021/tx100124k.
60. Teeninga N, Guan Z, Stevens J. Population pharmacokinetics of prednisolone in relation to clinical outcome in children with nephrotic syndrome. *Ther Drug Monit*. 2016;38(4):534–545. doi: 10.1097/FTD.0000000000000308.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Торопова Ольга Сергеевна [Olga S. Toropova]**; адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1 p. 1 Barricadnaya str., 125993 Moscow, Russia]; e-mail: olya\_toropova@mail.ru, SPIN-код: 3894-6802, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1474-1216>

**Бровкина Алевтина Фёдоровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Alevtina F. Brovkina, MD, PhD, Professor]; e-mail: anab@list.ru, SPIN-код: 7973-6793, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9940-1642>

**Сычёв Дмитрий Алексеевич**, д.м.н., профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН [Dmitry A. Sychev, MD, PhD, Professor]; e-mail: rmaro@rmaro.ru, SPIN-код: 4525-7556