

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv636711>

Научный обзор



Оценка влияния геномных и негеномных молекулярных механизмов на развитие стероидной резистентности при дерматозах различной этиологии. Систематический обзор

А.А. Лепехова¹, О.Ю. Олисова¹, Н.П. Теплюк¹, А.С. Духанин², В.Е. Бакасова¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Устойчивость к системным глюкокортикоидам при различных дерматологических заболеваниях представляет серьёзную клиническую проблему, обуславливающую неэффективность лечения и обострение заболевания. Геномные факторы, включая полиморфизм глюкокортикоидных рецепторов и изменения ферментов метаболизма стероидов, способны изменять чувствительность пациентов к системным глюкокортикоидам.

Авторами обзора выполнен анализ влияния геномных и негеномных молекулярных механизмов на развитие стероидной резистентности у дерматологических больных, для чего в базах данных доказательной медицины (PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar, Cochrane Library и MeSH) осуществлялся поиск опубликованной литературы по указанной тематике. Поиск исследований проводился по таким ключевым словам, как «glucocorticoid receptor», «glucocorticoid resistance», «macrophage migration inhibitory factor», «P-glycoprotein», «polymorphism NR3C1», «systemic lupus erythematosus», «bullous pemphigoid», «pemphigus vulgaris», «atopic dermatitis». Из 23 проанализированных источников было выбрано 8 исследований, описывающих различные геномные и негеномные факторы, которые потенциально могут влиять на формирование стероидной резистентности у пациентов с такими заболеваниями, как пузырчатка, буллёзный пемфигOID, atopический дерматит, нумулярная экзема, ограниченный нейродермит, красный плоский лишай, кожная форма системной красной волчанки.

Проведённая нами поисково-аналитическая работа позволила установить, что патогенез стероидной резистентности наиболее подробно изучен только для системной красной волчанки, в том числе с кожными проявлениями, при этом механизмы формирования стероидной резистентности при других дерматологических заболеваниях в настоящее время до конца не изучены. Кроме того, следует отметить, что механизмы её формирования при этих заболеваниях отличались. Исследование новых механизмов развития стероидной резистентности, а также разработка универсальных биомаркеров стероидной резистентности позволит усовершенствовать и оптимизировать терапию рассматриваемых дерматозов в будущем.

Ключевые слова: системные глюкокортикоиды; глюкокортикоидный рецептор; стероидная резистентность; чувствительность к глюкокортикоидам.

Как цитировать:

Лепехова А.А., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Духанин А.С., Бакасова В.Е. Оценка влияния геномных и негеномных молекулярных механизмов на развитие стероидной резистентности при дерматозах различной этиологии. Систематический обзор // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 6. С. 630–639. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv636711>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv636711>

Review

Assessment of genomic and non-genomic molecular indicators for the development of steroid resistance in dermatoses of various etiologies

Anfisa A. Lepekhova¹, Olga Yu. Olisova¹, Natalia P. Teplyuk¹, Alexander S. Dukhanin², Valeria E. Bakasova¹

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Resistance to systemic glucocorticosteroids in various dermatological conditions represents a serious clinical problem, often leading to treatment failure and exacerbation of the disease. The purpose of the review is to determine the relationships between association of genomic and non-genomic molecular factors and steroid resistance development in dermatoses of various etiologies. Genomic factors, including glucocorticoid receptor polymorphisms and changes in steroid metabolizing enzymes, may alter patient sensitivity to systemic glucocorticosteroids. All authors individually carried out a search of the available literature through PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar, Cochrane Library, and MeSH using such key words "glucocorticoid receptor," and "glucocorticoid resistance," and "macrophage migration inhibitory factor," and "P-glycoprotein," and "polymorphism NR3C1," and "systemic lupus erythematosus," and "bullous pemphigoid," and "pemphigus vulgaris," and "atopic dermatitis."

Out of 23 analyzed sources, 8 studies were selected that describe various genomic and nongenomic factors potentially influencing the development of steroid resistance in a vast variety of skin conditions including pemphigus, bullous pemphigoid, atopic dermatitis, nummular eczema, localized neurodermatitis, lichen planus, and cutaneous and systemic lupus erythematosus.

We found that the mechanisms of steroid insensitivity were thoroughly studied in patients with systemic lupus erythematosus, including its cutaneous manifestations. Moreover, they differ in all these diseases. Meanwhile, the mechanisms underlying steroid resistance in other dermatological diseases are currently not fully understood. It is of a paramount importance to investigate mechanisms of steroid insensitivity and develop a panel of biomarkers which could predict steroid resistance in advance to optimize therapy of these conditions.

Keywords: systemic glucocorticoids; glucocorticoid receptors; steroid resistance; sensitivity to glucocorticoids.

To cite this article:

Lepekhova AA, Olisova OYu, Teplyuk NP, Dukhanin AS, Bakasova VE. Assessment of genomic and non-genomic molecular indicators for the development of steroid resistance in dermatoses of various etiologies. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(6):630–639. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv636711>

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее широко применяемыми противовоспалительными препаратами в дерматологии являются системные глюкокортикостероиды (сГКС) [1]. сГКС — это стероидные гормоны, которые оказывают влияние на большое количество физиологических процессов в организме, а именно метаболизм глюкозы и жирных кислот, воспалительные и иммунные реакции, поведение, работу центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы [2].

Действие сГКС опосредовано глюкокортикоидными рецепторами (ГР) [3], которые, как и рецепторы минералокортикоидов, гормонов щитовидной железы и половых гормонов, витамина D и ретиноевой кислоты, относятся к суперсемейству ядерных рецепторов [4]. Связываясь с сГКС в цитоплазме, ГР повышают или понижают транскрипцию генов-мишеней, участвующих в метаболизме, развитии стрессовых и воспалительных реакций. Ген члена 1 группы С подгруппы 3 (*NR3C1*), кодирующий ГР, расположен на хромосоме 5q31 [5]. Ген ГР состоит из 9 экзонов: экзон 1 образует 5'-нетранслируемую область (5'-UTR), экзон 2' — N-концевой домен (N-terminal domain, NTD), экзоны 3–4 образуют ДНК-связывающий домен (DNA-binding domain, DBD), тогда как экзоны 5–9 — C-концевой лигандсвязывающий домен (C-terminal ligand-binding domain, LBD) [6]. Промоторные участки гена ГР содержат сайты связывания нескольких факторов транскрипции, включая ядерный фактор каппа-B (nuclear factor kappa B, NF-κB), активирующий протеин-1 (activating protein-1, AP-1) и сам ГР. Эти промоторы содержат несколько боксов GC и не имеют характерных TATA- и CAAT-боксов [4]. Идентифицировано 13 альтернативных вариантов экзона 1, что в результате дифференциального использования обуславливает различные уровни экспрессии изоформ ГР в клетках и тканях [7].

Известно несколько изоформ ГР, полученных в результате альтернативного сплайсинга и использования 8 различных стартовых сайтов инициации трансляции [7]. Альтернативному сплайсингу подвергаются 1-й и 9-й экзоны гена ГР [4]. В результате альтернативного сплайсинга 9-го экзона незрелой матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ГР образуются мРНК α-изоформы ГР и мРНК β-изоформы ГР [4]. Обе изоформы ГР идентичны до аминокислоты 727, α-изоформа ГР содержит 50 дополнительных аминокислот, а β-изоформа ГР — 15 неомологичных аминокислот [8]. β-Изоформа не может связываться с сГКС, но оказывает доминирующее негативное влияние на α-изоформу, конкурируя за сайты связывания, а также образуя гетеродимеры α/β [7]. В отсутствие лиганда ГР локализован в цитоплазме и связан с белками теплового шока (HSP90, HSP70, HSP40) [5], Hip, Bag-1, Нор, CHIP, p23, иммунофилинами семейства FK506-связывающих белков (FKBP51 и FKBP52) и протеинфосфатазой 5 (PP5) [2].

ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ НА РАЗВИТИЕ СТЕРОИДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Геномные механизмы

При связывании с сГКС происходят изменение конформации рецептора, диссоциация от белков-шаперонов и перемещение в ядро клетки [4]. В ядре ГР подавляет экспрессию провоспалительных генов или усиливает экспрессию противовоспалительных генов [9]. Это осуществляется благодаря связыванию ГР с элементом глюкокортикоидной регуляции (glucocorticoid regulation element, GRE) промоторной области гена, чувствительного к глюкокортикоидам, или путём взаимодействия между ДНК-связанным ГР и коактиватором транскрипции [10]. Отрицательный GRE (nGRE) опосредует глюкокортикоид-зависимую репрессию специфических генов [11]. Основное противовоспалительное действие сГКС обусловлено белок-белковым взаимодействием ГР и транскрипционных факторов, модулирующих экспрессию провоспалительных генов: белка активатора-1 (AP-1), ядерного фактора κB (NF-κB) [4]. Гены-мишени включают большинство медиаторов воспаления, таких как хемокины, цитокины, факторы роста и их рецепторы [9]. Гены, активируемые сГКС, кодируют β2-адренергические рецепторы и противовоспалительные рецепторы, секреторный ингибитор лейкопротеазы и митогенактивированный белок киназы фосфатазы 1 (mitogen-activated protein, MAP; MAP-kinase phosphatase 1, MKP1) [10].

Негеномные механизмы

Помимо классического геномного действия сГКС, существует негеномный механизм, который не предполагает изменения экспрессии генов и вызывает быстрый клеточный ответ [11]. К быстрым эффектам сГКС относятся ингибирование выделения адренокортикотропного гормона из гипофиза, повышение частоты возбуждающих постсинаптических потенциалов в гиппокампе, кардиопротекторное действие на пациентов, перенёсших инфаркт миокарда или инсульт, иммуномодулирующие эффекты, связанные с нарушением T-передачи сигналов клеточного рецептора [12].

Несмотря на доступность и эффективность сГКС в борьбе с воспалительными заболеваниями, у некоторых пациентов отсутствует ответ даже на высокие дозы сГКС [13]. Описана устойчивость к высоким дозам сГКС при таких воспалительных заболеваниях, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких [14], ревматоидный артрит [15], язвенный колит [16]. Резистентность к сГКС является значимой проблемой в лечении вульгарной пузырчатки [17], системной красной волчанки [18], экземы [19], буллёзного пемфигоида [20], атопического дерматита [21], красного плоского лишая,

ограниченного нейродермита [22] и других кожных заболеваний.

Нами проведён анализ влияния различных молекулярных механизмов на развитие стероидной резистентности (СР) у дерматологических больных с использованием баз данных PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar, Cochrane Library и MeSH с введением ключевых слов «glucocorticoid receptor», «glucocorticoid resistance», «macrophage migration inhibitory factor», «P-glycoprotein», «polymorphism NR3C1», «systemic lupus erythematosus», «bullous pemphigoid», «pemphigus vulgaris», «atopic dermatitis». Всего проанализировано 23 исследования, из них включены в работу 8 источников (рис. 1) [3, 17, 22–27].

БУЛЛЁЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

Исследование уровня Р-гликопротеина в мононуклеарных клетках периферической крови у больных пузырчаткой

Р-гликопротеин (P-glycoprotein, P-gr) является белком-переносчиком различных лекарственных средств в клетку через клеточную мембрану [28]. Известно, что сверхэкспрессия этого белка определяет множественную лекарственную устойчивость — невосприимчивость клеток к различным препаратам при химиотерапии онкологических заболеваний, ВИЧ и паразитарных инфекций [29]. Так, повышенная экспрессия P-gr на лимфоцитах периферической крови способна привести к оттоку сГКС, что также вносит определённый вклад в механизмы формирования стероидной резистентности [26].

Н. de la Fuente и соавт. [23] исследовали экспрессию P-gr в мононуклеарных клетках резистентных ($n=8$) и чувствительных к терапии больных пузырчаткой ($n=12$)

с помощью проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. При сравнении уровней экспрессии P-gr до и после лечения в обеих группах исследования статистически значимого различия не выявлено (приложение 1), из чего авторы сделали вывод, что P-gr не участвует в патогенезе устойчивости к сГКС.

Исследование экспрессии α - и β -изоформ глюкокортикоидного рецептора при буллёзном пемфигоиде

В исследовании М.Е. Kubin и соавт. [3] методом количественной ПЦР в режиме реального времени оценивались экспрессия α - и β -изоформ ГР у больных буллёзным пемфигоидом (БП), а также влияние лечения сГКС на эту экспрессию. В работе приняли участие 16 больных БП (основная группа) до начала лечения сГКС и 17 пациентов с немеланомным раком кожи (контрольная группа). Экспрессия мРНК α -изоформы ГР обнаруживалась во всех исследуемых и контрольных образцах, в то время как β -изоформа ГР выявлена только у 13 больных БП и 12 участников контрольной группы (см. приложение 1). Интересно, что при применении иммуноблоттинга повышенная экспрессия β -изоформы ГР наблюдалась только у 4/6 больных БП, что может быть связано с различной чувствительностью методов. Экспрессия α -изоформы ГР на 5-й и 14-й дни лечения преднизолоном носила переменный характер. На 60-й день у 9 пациентов уровень экспрессии α -изоформы ГР увеличился, у 4 — снизился, у 1 пациента остался на долечевном уровне. Авторы выявили также, что экспрессия β -изоформы ГР активировалась на начальных этапах лечения сГКС, на 60-й день приёма преднизолона она оставалась повышенной у 5 пациентов, сниженной — у 7, на исходном уровне — у 1 (см. приложение 1). Таким образом, экспрессия изоформ

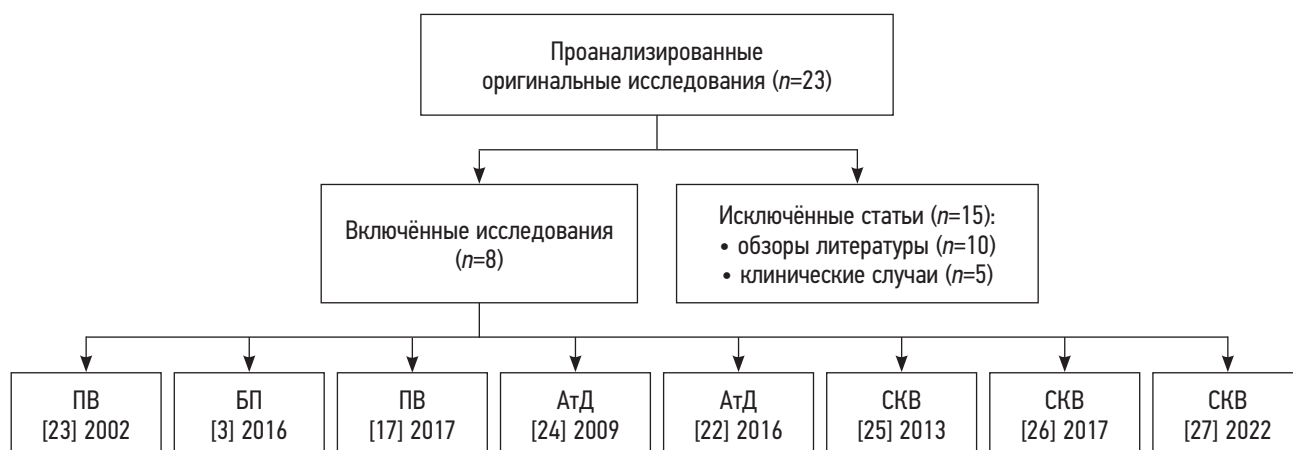


Рис. 1. Порядок отбора научной литературы для включения в анализ. ПВ — пузырчатка вульгарная; БП — буллёзный пемфигоид; АтД — атопический дерматит; СКВ — системная красная волчанка.

Fig. 1. Selected studies for further analysis. ПВ — pemphigus vulgaris; БП — bullous pemphigoid; АтД — atopic dermatitis; СКВ — systemic lupus erythematosus.

ГР у больных БП менялась на фоне лечения сГКС, однако авторы не выявили статистически значимой корреляции между экспрессией ГР и длительным приёмом сГКС. Тем не менее повышение β -изоформы ГР на 5-й день терапии у большинства пациентов является ценной информацией для дальнейшего изучения, поскольку данное исследование имеет ограничение в связи с малой выборкой больных. Взаимосвязи между экспрессией изоформ ГР и маркером активности заболевания (BP180) также не обнаружено.

Поскольку в настоящее время роль повышенной экспрессии β -изоформы ГР в развитии СР является, согласно проводимым исследованиям, дискуссионной, то, вероятно, наибольший вклад в её развитие вносят генетические механизмы, в частности наличие различных полиморфизмов гена *NR3C1*, кодирующего ГР. Так, например, S.Y. Fang и соавт. [17] при исследовании однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNPs) ГР у 94 больных пузырчаткой и 100 здоровых доноров выявили, что наличие SNPs rs11745958C/T (OR 8,95), rs17209237A/G (OR 4,07) и rs33388A/T (OR 0,45), rs7701443A/G (OR 0,51) повышало и снижало соответственно риск развития СР у пациентов с пузырчаткой. Все больные получали преднизолон в дозировке 0,50–0,75 мг/кг в день. Больные были разделены на две группы — стероидрезистентные (СР+; $n=64$) и стероидчувствительные (СР–; $n=30$). Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) пяти сайтов кодирующей области гена *NR3C1* проводилось с помощью метода масс-спектрометрии (см. приложение 1).

АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЫ

Экспрессия β -изоформы глюкокортикоидного рецептора в лимфоцитах больных atopическим дерматитом тяжёлой степени, резистентных к топическим стероидам

P.M. Nägg и соавт. [24] исследовали экспрессию мРНК и белков α - и β -изоформ ГР в лимфоцитах больных atopическим дерматитом (АтД) ($n=23$) до и после лечения топическими ГКС с помощью ПЦР и вестерн-блот-анализа. В исследовании приняли участие больные АтД лёгкой ($n=10$) и тяжёлой ($n=13$) степени тяжести. Тяжесть заболевания и эффективность лечения определяли с помощью индекса площади поражения кожных покровов и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI). По результатам исследования, экспрессия мРНК α -изоформы ГР обнаружена у всех пациентов и членов контрольной группы. мРНК β -изоформы ГР обнаружена у 4/11 (36%) участников группы контроля, у 5/10 (50%) пациентов с лёгкой и у 11/13 (85%) с тяжёлой степенью АтД (см. приложение 1). Следует отметить, что частота экспрессии мРНК β -изоформы ГР была выше среди больных с тяжёлым течением АтД: 85% против 50%

пациентов с лёгкой степенью тяжести и 36% участников группы контроля ($p=0,033$).

Вестерн-блот-анализ подтвердил полученные результаты: наличие белка α -изоформы ГР подтверждено в образцах всех участников исследования, включая группу контроля, тогда как белковая β -изоформа ГР у лиц контрольной группы не обнаружена (см. приложение 1).

Изменение экспрессии основных изоформ ГР в результате лечения топическими ГКС определяли среди пациентов с тяжёлой формой АтД с помощью количественной ПЦР. У 4/13 испытуемых отсутствовал выраженный клинический ответ на терапию (показатель EASI снизился менее чем на 8%), и спустя 2 недели среди этих нечувствительных пациентов было обнаружено значительное увеличение экспрессии мРНК β -изоформы ГР. У остальных 9/13 пациентов регистрировался хороший или очень хороший ответ на местное лечение (показатель EASI снизился на $48\pm 9\%$ и $87\pm 4\%$), а экспрессия мРНК β -изоформы ГР увеличилась незначительно (в 0–2–9 раз соответственно).

Авторы проследили также количественное изменение уровней белковых изоформ ГР на фоне двухнедельной терапии с помощью вестерн-блот-анализа, в котором исследовались образцы двух пациентов с тяжёлой формой АтД, не отвечающих на терапию ГКС. У пациента № 8 β -изоформа ГР присутствовала до и после лечения, на фоне терапии экспрессия β -изоформы ГР увеличилась в 2 раза, тогда как уровень экспрессии α -изоформы ГР не менялся. У пациента № 12 до лечения выявлена только экспрессия α -изоформы ГР; на фоне лечения обнаружена экспрессия β -изоформы ГР, тогда как уровень экспрессии α -изоформы увеличился с течением времени в 5 раз.

Таким образом, авторам удалось проследить повышение экспрессии β -изоформы ГР в лимфоцитах пациентов с АтД в ходе лечения ГКС и связать это с нечувствительностью к проводимой терапии у 4/13 пациентов с тяжёлой формой АтД. Полученные результаты расширяют представление о механизмах СР. Экспрессия β -изоформы ГР у пациентов с воспалительными заболеваниями кожи может рассматриваться в качестве потенциального маркера устойчивости к сГКС и служить основой для проведения повторных исследований.

Исследование экспрессии α - и β -изоформ глюкокортикоидного рецептора при atopическом дерматите, нумулярной экземе и ограниченном нейродермите

М.Е. Kubin и соавт. [22] оценивали экспрессию α - и β -изоформ ГР в лимфоцитах, нейтрофилах и кератиноцитах поражённых участков кожи больных АтД ($n=8$), красным плоским лишайём (КПЛ) ($n=10$), нумулярной экземой (НЭ) ($n=9$) и ограниченным нейродермитом (ОН) ($n=11$) с помощью иммуногистохимического анализа (см.

приложение 1). Впервые авторами обнаружена экспрессия α -изоформы ГР в ядрах и цитоплазме кератиноцитов и лимфоцитов поражённой кожи представленных пациентов. Следует отметить, что в биоптатах кожи больных КПЛ наблюдалось самое сильное ядерное окрашивание α -изоформы ГР в кератиноцитах. Вторым заболеванием по содержанию ядерной α -изоформы ГР оказалась НЗ, наименьшим ядерным окрашиванием α -изоформы ГР обладали кератиноциты больных АтД (см. приложение 1). У всех пациентов авторы выявили прямую корреляцию между ядерной экспрессией α - и β -изоформ ГР в кератиноцитах ($p=0,538$ и $p=0,000414$ соответственно). Экспрессия β -изоформы ГР также была обнаружена в цитоплазме и ядрах клеток (см. приложение 1). В отличие от α -изоформы ГР, которая в малых количествах наблюдалась в нейтрофилах при КПЛ, НЗ и не выявлялась при ОН, β -изоформа ГР давала сильное цитоплазматическое окрашивание во всех образцах.

Вторая часть исследования оценивала влияние терапии сГКС на экспрессию α - и β -изоформ ГР у 13 пациентов с тяжёлым АтД. Активность заболевания и эффективность лечения оценивали по индексу площади поражения и тяжести АтД (EASI). У 3 пациентов отсутствовал ответ на терапию (EASI $<7\%$), в 5 случаях наблюдался умеренный ответ (EASI 17,4–37,4%), 5 больных адекватно отвечали на терапию (EASI 46,8–70%). Уровни экспрессии α - и β -изоформ ГР оценивали до лечения, на 3-й и 14-й дни от начала терапии, анализируя образцы мононуклеаров периферической крови с помощью количественной ПЦР. На 3-й день наблюдалось увеличение экспрессии α -изоформы ГР у 5 пациентов, снижение — у 7, отсутствие изменений — у 1. На 14-й день экспрессия α -изоформы ГР продолжила снижаться у 4 пациентов. Экспрессия β -изоформ ГР на 3-й день увеличилась у 8 и снизилась у 5 пациентов. На 14-й день увеличение экспрессии сохранялось у 4/8 пациентов, а снижение — только у 1 (см. приложение 1). Интересно, что у двух больных АтД наблюдалась прямая взаимосвязь между отсутствием ответа на терапию сГКС и повышением экспрессии β -изоформы ГР. Следует отметить, что у этих пациентов также наблюдалось снижение экспрессии α -изоформы ГР.

Авторы посчитали количество мРНК α -изоформы ГР и мРНК β -изоформы ГР во время лечения преднизолоном и выяснили, что во всех образцах среднее значение мРНК α -изоформы ГР оказалось снижено ($p=0,735$), а среднее значение мРНК β -изоформы ГР — повышено ($p=0,191$). Хотя данные изменения не являются статистически значимыми, они представляют интерес для будущих исследований.

В дополнение к ПЦР использовали вестерн-блоттинг, по результатам которого была подтверждена экспрессия α - и β -изоформы ГР (см. приложение 1).

Авторы не представили данных иммуногистохимического окрашивания биоптатов поражённой кожи.

Влияние экспрессии изоформ ГР на чувствительность к сГКС остаётся малоизученным, однако данные о снижении средних значений мРНК α -изоформы ГР в сочетании повышением средних значений мРНК β -изоформы ГР, а также выявление прямой связи между концентрацией рецепторов и резистентностью к сГКС у малой доли исследуемых пациентов вносят большой вклад в изучение данной проблемы.

Поскольку исследование было ограничено длительностью терапии, временем наблюдения за пациентами и малым объёмом выборки, полученные результаты должны быть проверены на большой выборке пациентов с увеличением срока наблюдения.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой аутоиммунное заболевание с большим разнообразием клинических проявлений, включающих поражение многих органов, в том числе кожи [30]. Согласно исследованию J. Yell и соавт. [31], поражение кожи встречается более чем в 70% случаев СКВ, а также может быть первым симптомом заболевания.

A.K. Melo и соавт. [25] предположили, что уровень экспрессии NF- κ B влияет на чувствительность к сГКС у пациентов с СКВ: в исследовании участвовали пациенты в стадии ремиссии ($n=9$) и здоровые лица (контрольная группа; $n=10$). Для определения уровня чувствительности к сГКС авторы провели нагрузочные тесты (тест подавления перорального дексаметазона и тест подавления внутривенного введения очень низких доз дексаметазона, VLD-IV-DST). Уровни мРНК α -изоформы ГР и NF- κ B измеряли с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Чувствительность к сГКС оценивали посредством процента снижения уровня кортизола после VLD-IV-DST (F%); степени подавления кортизола (FOr%) после проведения теста с применением перорального дексаметазона. По результатам исследования не обнаружено статистически значимой связи между экспрессией α -изоформы ГР, NF- κ B и CP, оцениваемой по F% после VLD-IV-DST и FOr% соответственно (см. приложение 1).

Исследование уровня Р-гликопротеина в сыворотке крови пациентов с системной красной волчанкой

E.E. Perez-Guerrero и соавт. [26] оценивали связь уровня Р-gp с активностью СКВ и после лечения сГКС. В исследовании приняли участие пациенты ($n=93$) с активной (SLEDAI ≥ 3) и неактивной (SLEDAI <3) формой заболевания по шкале SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), а также здоровые участники контрольной группы ($n=43$). Уровень Р-gp в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа, по результатам которого пациенты

с активной СКВ имели после лечения более высокие уровни Р-гр, чем пациенты с неактивной формой заболевания ($p=0,018$), и более высокие уровни, чем в контрольной группе ($p=0,011$) (см. приложение 1). Выявлена также связь между уровнем Р-гр в сыворотке, степенью активности заболевания, определяемой индексами SLEDAI ($r=0,26$; $p=0,01$), Mex-SLEDAI ($r=0,32$; $p=0,002$), SLICC/ACR ($r=0,47$; $p<0,01$), и дозировкой преднизолона ($r=0,33$; $p=0,001$) (см. приложение 1).

Оценка взаимосвязи уровней MIF и Р-гр у стероидрезистентных пациентов с системной красной волчанкой

MIF (macrophage migration inhibitory factor) представляет собой цитокин, тормозящий подавление секреции провоспалительных цитокинов, активированных макрофагами. Действие MIF опосредовано сГКС [32].

A. Beltrán-Ramírez и соавт. [27] оценивали в своём исследовании взаимосвязь между уровнями MIF и Р-гр у пациентов с СКВ ($n=188$). Чувствительность к сГКС оценивалась по шкале SLEDAI. В группу стероидчувствительных ($n=98$) вошли пациенты с индексом 3 по шкале SLEDAI, в группу СР ($n=90$) — с индексом 4 по шкале SLEDAI. Уровни Р-гр и MIF в сыворотке крови пациентов измеряли с помощью иммуноферментного анализа. В группе СР уровни MIF оказались более высокими, чем в группе стероидчувствительных пациентов ($p<0,001$), при этом уровень Р-гр был также выше в группе больных со СР ($p<0,001$) (см. приложение 1).

Уровень MIF сыворотки положительно коррелировал с уровнем Р-гр, также выяснили, что уровень Р-гр в сыворотке крови пациентов связан с дозировкой сГКС: чем выше дозировка преднизолона, тем выше уровень Р-гр. Подобной взаимосвязи дозировки препаратов с уровнем MIF не наблюдалось.

Для выявления СР были рассчитаны пороговые уровни MIF и Р-гр, выше которых у исследуемых пациентов отсутствовал ответ на сГКС. Уровень Р-гр в сыворотке, превышающий 15,22 нг/мл, был установлен как основной фактор риска СР. Уровень MIF, превышающий 15,75 нг/мл, также является фактором риска СР в том случае, если у пациента определяется низкий уровень Р-гр (см. приложение 1).

ФАКТОРЫ РИСКА СТЕРОИДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ДЕРМАТОЗАХ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В данном обзоре представлены основные известные механизмы СР у дерматологических пациентов. Согласно проанализированным источникам, в её развитие у больных буллёзными дерматозами основной вклад вносят генетические факторы, в частности полиморфизм гена *NR3C1*, кодирующего ГР. Однако данный механизм

не является универсальным для формирования СР. Например, для тромбоцитопенической пурпуры, по данным исследования М. Хуан и соавт. [33], не выявлено связи между полиморфизмом гена *NR3C1* и чувствительностью к сГКС. Не доказано участие Р-гр в патогенезе СР у больных вульгарной пузырчаткой. Взаимосвязь между экспрессией β -изоформы ГР и маркером активности БП (BP180) не подтверждена. Однако роль β -изоформы ГР важна при формировании СР, поскольку наблюдался стремительный рост экспрессии β -изоформы ГР на начальных этапах лечения больных БП [3].

Для таких воспалительных заболеваний, как ревматоидный артрит [34] и язвенный колит [35], экспрессия α - и β -изоформ ГР, напротив, играет важную роль в эффективности терапии сГКС. Поиск факторов СР при аллергодерматозах остаётся актуальным. Авторам двух исследований удалось проследить связь между повышением средней концентрации β -изоформы ГР и отсутствием эффекта от терапии у нескольких исследуемых пациентов. Вероятно, полученный результат обусловлен ограничениями по времени наблюдения, длительности лечения и количеству исследуемых пациентов. На сегодняшний день влияние повышенной экспрессии β -изоформы на формирование СР при аллергодерматозах не доказано и является перспективной темой для исследования.

При буллёзных дерматозах также оценивался механизм развития резистентности к сГКС на рецепторном уровне. Так, например, при пузырчатке наблюдался повышенный уровень экспрессии Р-гр на лимфоцитах периферической крови, который способствовал усиленному оттоку сГКС из клетки [26].

Наиболее подробно изучен патогенез СР при системной красной волчанке (в частности, с кожными проявлениями). Повышенная активность Р-гр и MIF выявлена у пациентов, не чувствительных к терапии сГКС. Концентрация Р-гр коррелирует с тяжестью заболевания и дозировкой сГКС, что позволяет расценивать высокие уровни Р-гр и MIF как достоверные факторы риска возникновения СР при СКВ с кожными проявлениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа исследований о влиянии геномных и негеномных молекулярных механизмов на развитие стероидной резистентности у дерматологических больных можно сделать следующие выводы: в настоящее время универсальные биомаркеры стероидной резистентности не разработаны и механизмы её формирования при различных дерматологических заболеваниях до конца не изучены. Углублённое исследование данных механизмов позволит разработать тактику преодоления стероидной резистентности со своевременным выбором оптимальной персонализированной терапии для множества дерматозов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Приложение 1. Механизмы формирования стероидной резистентности. doi: 10.17816/dv636711-4226111

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке рукописи.

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: О.Ю. Олисова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Н.П. Теплюк, А.А. Лепехова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; А.С. Духанин — сбор и анализ литературных источников; В.Е. Бакасова — подготовка и написание текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION



Supplement 1. Mechanisms of steroid resistance formation.

doi: 10.17816/dv636711-4226111

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Author's 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. O.Yu. Olisova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article; N.P. Teplyuk, A.A. Lepekhova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; A.S. Dukhanin — collection and analysis of literary sources; V.E. Bakasova — preparation and writing of the text of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dodiuk-Gad R.P., Ish-Shalom S., Shear N.H. Systemic glucocorticoids: Important issues and practical guidelines for the dermatologist // *Int J Dermatol*. 2015. Vol. 54, N 6. P. 723–729. doi: 10.1111/ijd.12642
2. Martins C.S., de Castro M. Generalized and tissue specific glucocorticoid resistance // *Mol Cell Endocrinol*. 2021. Vol. 530. P. 111277. doi: 10.1016/j.mce.2021.111277
3. Kubin M.E., Hägg P.M., Kokkonen N., et al. Expression of glucocorticoid receptors GR α and GR β in bullous pemphigoid // *Acta Derm Venereol*. 2016. Vol. 96, N 7. P. 922–926. doi: 10.2340/00015555-2443
4. Pujols L., Mullol J., Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: Relevance in airway diseases // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007. Vol. 7, N 2. P. 93–99. doi: 10.1007/s11882-007-0005-3
5. 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
6. Ramamoorthy S., Cidlowski J.A. Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance // *Endocr Dev*. 2013. Vol. 24. P. 41–56. doi: 10.1159/000342502
7. Timmermans S., Souffriau J., Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1545. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545
8. Sevilla L.M., Jiménez-Panizo A., Alegre-Martí A., et al. Glucocorticoid resistance: Interference between the glucocorticoid receptor and the MAPK signalling pathways // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 18. P. 10049. doi: 10.3390/ijms221810049
9. Adcock I.M., Mumby S. Glucocorticoids // *Handb Exp Pharmacol*. 2017. Vol. 237. P. 171–196. doi: 10.1007/164_2016_98
10. 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
11. Oakley R.H., Cidlowski J.A. The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 5. P. 1033–1044. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.007
12. Nicolaidis N.C., Charmandari E. Crousos syndrome: From molecular pathogenesis to therapeutic management // *Eur J Clin Invest*. 2015. Vol. 45, N 5. P. 504–514. doi: 10.1111/eci.12426
13. 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
14. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131, N 3. P. 636–645. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564
15. Kirwan J.R. Glucocorticoid resistance in patients with rheumatoid arthritis // *Scand J Rheumatol*. 2007. Vol. 36, N 3. P. 165–166. doi: 10.1080/03009740701340263
16. Luo J., Wang Y., Lan D., et al. Differential expression of serum microRNAs in glucocorticoid-resistant patients with ulcerative colitis // *Int J Clin Exp Pathol*. 2018. Vol. 11, N 2. P. 936–946.
17. Fang S.Y., Li C.L., Liu X.S., et al. Correlation between polymorphisms of the NR3C1 gene and glucocorticoid effectiveness in patients with pemphigus vulgaris // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 11890. doi: 10.1038/s41598-017-12255-0
18. Gao H., Wang Q., Yu X., et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus: A review // *Life Sci*. 2018. Vol. 209. P. 383–387. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.038
19. Methkal A., Kuts L. Revealing the molecular-genetic and clinical predictors of glucocorticoid resistance in patients with hand eczema // *Wiad Lek*. 2022. Vol. 75, N 9, Pt. 1. P. 2076–2080. doi: 10.36740/WLek202209105
20. Zhang M.K., Sun Y.H., Xu Y., et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms: Lack of association with glucocorticoid resistance

among Chinese bullous disease patients // *J Dermatol*. 2015. Vol. 42, N 7. P. 759–760. doi: 10.1111/1346-8138.12879

21. Inui S., Sumikawa Y., Asada H., Itami S. Glucocorticoid resistance in atopic dermatitis associated with decreased expression of glucocorticoid receptor- α in peripheral blood mononuclear cells // *J Dermatol*. 2010. Vol. 37, N 5. P. 496–499. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00866.x

22. 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

23. De la Fuente H., Baranda L., Hernández M.I., et al. Lack of involvement of P-glycoprotein (P-gp) in pemphigus patients with poor response to steroid therapy // *J Dermatol Sci*. 2002. Vol. 28, N 3. P. 219–226. doi: 10.1016/s0923-1811(01)00169-4

24. Hägg P.M., Hurskainen T., Palatsi R., et al. Increased expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with severe atopic dermatitis unresponsive to topical corticosteroid // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 162, N 2. P. 318–324. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09518.x

25. Melo A.K., Melo M.R., Saramago A.B., et al. Persistent glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus patients during clinical remission // *Genet Mol Res*. 2013. Vol. 12, N 2. P. 2010–2019. doi: 10.4238/2013.February.19.1

26. Perez-Guerrero E.E., Gamez-Nava J.I., Muñoz-Valle J.F., et al. Serum levels of P-glycoprotein and persistence of disease activity despite treatment in patients with systemic lupus erythematosus // *Clin Exp Med*. 2018. Vol. 18, N 1. P. 109–117. doi: 10.1007/s10238-017-0459-0

27. Beltrán-Ramírez A., Muñoz-Valle J.F., Gamez-Nava J.I., et al. Steroid resistance associated with high MIF and P-gp serum

levels in SLE patients // *Molecules*. 2022. Vol. 27, N 19. P. 6741. doi: 10.3390/molecules27196741

28. Mollazadeh S., Sahebkar A., Hadizadeh F., et al. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors // *Life Sci*. 2018. Vol. 214. P. 118–123. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.048

29. Li Y., Yuan H., Yang K., et al. The structure and functions of P-glycoprotein // *Curr Med Chem*. 2010. Vol. 17, N 8. P. 786–800. doi: 10.2174/092986710790514507

30. Elmgren J., Nyberg F. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus // *Front Med (Lausanne)*. 2023. Vol. 9. P. 984229. doi: 10.3389/fmed.2022.984229

31. Yell J.A., Mbuagbaw J., Burge S.M. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus // *Br J Dermatol*. 1996. Vol. 135, N 3. P. 355–362.

32. Kang I., Bucala R. The immunobiology of MIF: Function, genetics and prospects for precision medicine // *Nat Rev Rheumatol*. 2019. Vol. 15, N 7. P. 427–437. doi: 10.1038/s41584-019-0238-2

33. Xuan M., Li H., Fu R., et al. Lack of association between NR3C1 polymorphism and glucocorticoid resistance in Chinese patients with immune thrombocytopenia // *Platelets*. 2014. Vol. 25, N 2. P. 125–128. doi: 10.3109/09537104.2013.779369

34. 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 (Oxford)*. 2007. Vol. 46, N 4. P. 579–585. doi: 10.1093/rheumatology/kel276

35. Zhang H., Ouyang Q., Wen Z.H., et al. [Study on glucocorticoid receptor alpha and beta in colonic mucosal cell of patients with ulcerative colitis. (In Chinese)] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2004. Vol. 35, N 5. P. 630–633.

REFERENCES

- Dodiuk-Gad RP, Ish-Shalom S, Shear NH. Systemic glucocorticoids: Important issues and practical guidelines for the dermatologist. *Int J Dermatol*. 2015;54(6):723–729. doi: 10.1111/ijd.12642
- Martins CS, de Castro M. Generalized and tissue specific glucocorticoid resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;530:111277. doi: 10.1016/j.mce.2021.111277
- Kubin ME, Hägg PM, Kokkonen N, et al. Expression of glucocorticoid receptors GR α and GR β in bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(7):922–926. doi: 10.2340/00015555-2443
- Pujols L, Mullol J, Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: Relevance in airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(2):93–99. doi: 10.1007/s11882-007-0005-3
- Frank F, Ortlund EA, Liu X. Structural insights into glucocorticoid receptor function. *Biochem Soc Trans*. 2021;49(5):2333–2343. doi: 10.1042/BST20210419
- Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance. *Endocr Dev*. 2013;24:41–56. doi: 10.1159/000342502
- Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545
- Sevilla LM, Jiménez-Panizo A, Alegre-Martí A, et al. Glucocorticoid resistance: Interference between the glucocorticoid receptor and the MAPK signalling pathways. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10049. doi: 10.3390/ijms221810049
- Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:171–196. doi: 10.1007/164_2016_98
- Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373(9678):1905–1917. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3
- Oakley RH, Cidlowski JA. 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
- Nicolaides NC, Charmandari E. Crousos syndrome: From molecular pathogenesis to therapeutic management. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(5):504–514. doi: 10.1111/eci.12426
- 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
- Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):636–645. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564
- Kirwan JR. Glucocorticoid resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(3):165–166. doi: 10.1080/03009740701340263
- Luo J, Wang Y, Lan D, et al. Differential expression of serum microRNAs in glucocorticoid-resistant patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(2):936–946.
- Fang SY, Li CL, Liu XS, et al. Correlation between polymorphisms of the NR3C1 gene and glucocorticoid effectiveness in patients with pemphigus vulgaris. *Sci Rep*. 2017;7(1):11890. doi: 10.1038/s41598-017-12255-0
- Gao H, Wang Q, Yu X, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus: A review. *Life Sci*. 2018;209:383–387. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.038

19. Methkal A, Kuts L. Revealing the molecular-genetic and clinical predictors of glucocorticoid resistance in patients with hand eczema. *Wiad Lek.* 2022;75(9, Pt. 1):2076–2080. doi: 10.36740/WLek202209105
20. Zhang MK, Sun YH, Xu Y, et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms: Lack of association with glucocorticoid resistance among Chinese bullous disease patients. *J Dermatol.* 2015;42(7):759–760. doi: 10.1111/1346-8138.12879
21. Inui S, Sumikawa Y, Asada H, Itami S. Glucocorticoid resistance in atopic dermatitis associated with decreased expression of glucocorticoid receptor- α in peripheral blood mononuclear cells. *J Dermatol.* 2010;37(5):496–499. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00866.x
22. 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
23. De la Fuente H, Baranda L, Hernández MI, et al. Lack of involvement of P-glycoprotein (P-gp) in pemphigus patients with poor response to steroid therapy. *J Dermatol Sci.* 2002;28(3):219–226. doi: 10.1016/s0923-1811(01)00169-4
24. Hägg PM, Hurskainen T, Palatsi R, et al. Increased expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with severe atopic dermatitis unresponsive to topical corticosteroid. *Br J Dermatol.* 2010;162(2):318–324. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09518.x
25. Melo AK, Melo MR, Saramago AB, et al. Persistent glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus patients during clinical remission. *Genet Mol Res.* 2013;12(2):2010–2019. doi: 10.4238/2013.February.19.1
26. Perez-Guerrero EE, Gamez-Nava JI, Muñoz-Valle JF, et al. Serum levels of P-glycoprotein and persistence of disease activity despite treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Med.* 2018;18(1):109–117. doi: 10.1007/s10238-017-0459-0
27. Beltrán-Ramírez A, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI, et al. Steroid resistance associated with high MIF and P-gp serum levels in SLE patients. *Molecules.* 2022;27(19):6741. doi: 10.3390/molecules27196741
28. Mollazadeh S, Sahebkar A, Hadizadeh F, et al. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors. *Life Sci.* 2018;214:118–123. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.048
29. Li Y, Yuan H, Yang K, et al. The structure and functions of P-glycoprotein. *Curr Med Chem.* 2010;17(8):786–800. doi: 10.2174/092986710790514507
30. Elmgren J, Nyberg F. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2023;9:984229. doi: 10.3389/fmed.2022.984229
31. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1996;135(3):355–362.
32. Kang I, Bucala R. The immunobiology of MIF: Function, genetics and prospects for precision medicine. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(7):427–437. doi: 10.1038/s41584-019-0238-2
33. Xuan M, Li H, Fu R, et al. Lack of association between NR3C1 polymorphism and glucocorticoid resistance in Chinese patients with immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2014;25(2):125–128. doi: 10.3109/09537104.2013.779369
34. Kozaci DL, Chernajovsky Y, Chikanza IC. The differential expression of corticosteroid receptor isoforms in corticosteroid-resistant and -sensitive patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):579–585. doi: 10.1093/rheumatology/kel276
35. Zhang H, Ouyang Q, Wen ZH, et al. [Study on glucocorticoid receptor alpha and beta in colonic mucosal cell of patients with ulcerative colitis. (In Chinese)]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004;35(5):630–633.

ОБ АВТОРАХ

* **Лепехова Анфиса Александровна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-4365-3090;
eLibrary SPIN: 3261-3520;
e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Теплюк Наталия Павловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5800-4800;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Духанин Александр Сергеевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2433-7727;
eLibrary SPIN: 5028-6000;
e-mail: das03@rambler.ru

Бакасова Валерия Евгеньевна;
ORCID: 0009-0006-6798-881X;
e-mail: valeria-bakasova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Anfisa A. Lepekhova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
address: 8/2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4365-3090;
eLibrary SPIN: 3261-3520;
e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Natalia P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-5800-4800;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Alexander S. Dukhanin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-2433-7727;
eLibrary SPIN: 5028-6000;
e-mail: das03@rambler.ru

Valeria E. Bakasova;
ORCID: 0009-0006-6798-881X;
e-mail: valeria-bakasova@mail.ru