



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр глазных
болезней
им. Гельмгольца

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Научно-
исследовательский
институт общей
патологии
и патофизиологии

Генетические факторы развития резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией

С.В. Саакян, д.м.н., проф.¹, О.Г. Пантелеева, д.м.н.¹, Ф.Х. Батырбекова¹,
О.С. Сирмайс, к.м.н.¹, Н.С. Мартиросян, к.м.н.², Н.А. Петунина, д.м.н., проф.²,
А.Ю. Цыганков, к.м.н.¹, В.И. Логинов, к.м.н.³, А.М. Бурденный, к.б.н.³

Адрес для переписки: Фатима Хамзатовна Батырбекова, juldus07@mail.ru

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-33-18-23

Цель – установить у больных эндокринной офтальмопатией (ЭОП) взаимосвязь между полиморфизмом гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 и ответом на терапию глюкокортикоидами (ГК).

Материал и методы. Из 112 пациентов отобраны 40 (35,7%) больных (15 (37,5%) мужчин и 25 (62,5%) женщин), получавших ГК. Пациенты были разделены на две группы. Первую составили 34 (85%) пациента с положительным эффектом от ГК-терапии, вторую – шесть (15%) пациентов, у которых эффект от такой терапии отсутствовал.

Для анализа однонуклеотидных замен в исследованных генах использовали метод анализа кривых плавления ДНК.

Результаты. При сравнении данных получены статистически значимые различия между группами в отношении частоты полиморфизма рецептора ГК NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу (GA) ($p < 0,05$).

Данный полиморфизм преобладал в группе больных с отсутствием эффекта от ГК-терапии.

Заключение. Выявлены значимые различия частоты встречаемости полиморфизма NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу между двумя группами больных ЭОП с различным эффектом от ГК-терапии. Наличие полиморфизма гена NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу свидетельствует о предрасположенности пациентов к снижению эффективности терапии ГК, что может рассматриваться как критерий прогнозирования ответа на терапию у больных ЭОП.

Учитывая, что встречаемость некоторых полиморфизмов соответствовала статистической значимости на уровне тенденции ($0,05 < p \leq 0,1$), для получения статистически значимых результатов необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, глюкокортикоидная терапия, слезозаместительная терапия, генетика, полиморфизм, рецепторы глюкокортикоидов

Введение

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) тесно связана с аутоиммунной патологией щитовидной железы (ЩЖ). В 80% случаев ЭОП развивается при диффузном токсическом зобе, в 10% – при аутоиммунном тиреоидите у эутиреоидных/гипотиреоидных пациентов и в 10% – на фоне нормальных уровней тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона (ТТГ) в отсутствие аутоиммунной патологии в анамнезе (так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса) [1]. Женщины болеют в 2–5 раз чаще, чем мужчины. Пик развития заболевания приходится на возраст 40–44 и 60–64 года у женщин и 45–49 и 65–69 лет – у мужчин. Частота развития клинически выраженной ЭОП при диффузном токсическом зобе составляет 30–50% [2]. Частота субклинического течения ЭОП достигает 70%, что подтверждается изменениями экстраокулярных мышц у пациентов с патологией ЩЖ [3]. Патогенез ЭОП до сих пор остается неясным. Известно об аутоиммунном воспалении мягких тканей орбиты с преимущественным поражением орбитальных фибробластов [1]. Аутоиммунная реакция против антигенов глазных мышц, вероятно, является вторичной



реакцией на разрушение тканей и высвобождение секвестрированных белков [4].

В развитии любого аутоиммунного заболевания задействовано множество факторов: генетическая предрасположенность, молекулярная мимикрия, негативное влияние факторов окружающей среды, инфекционные и вирусные заболевания, нарушение нейрогуморального и эндокринного статуса, воздействие стресса. Последние могут сами по себе, без связи с факторами внешней среды растормаживать гены, ответственные за чувствительность к аутоиммунным заболеваниям, способствовать их развитию. Доказана связь между стрессом и обострением аутоиммунного заболевания вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы под воздействием стресса [5].

В силу противовоспалительного и иммуносупрессивного эффектов глюкокортикоиды (ГК) признаны золотым стандартом в лечении ЭОП. Однако не у всех пациентов наблюдается положительный ответ на терапию данными препаратами. На фоне снижения дозы или прекращения приема ГК возможен рецидив заболевания [6].

Выделяют две формы рефрактерности к ГК – первичную и вторичную. При первично-рефрактерной (истинной) форме у больных на фоне лечения ГК отсутствует терапевтический эффект или отмечается ухудшение состояния глаз. При вторично-рефрактерной (ятрогенной) форме пациенты отмечают незначительный непродолжительный положительный эффект от терапии ГК на фоне их многократного бессистемного назначения в неадекватных дозах, в том числе на фоне декомпенсации функции ЩЖ [7, 8].

Ряд авторов полагают, что истинная рефрактерность – генетическая. То есть одной из основных причин снижения чувствительности к ГК, отсутствия

эффекта от их применения является генетическая вариабельность, в том числе полиморфизм на уровне глюкокортикоидного рецептора (ГКР) NR3C1 [9, 10]. Целью настоящего исследования стало выявление у больных ЭОП взаимосвязи между полиморфизмом гена ГКР NR3C1 и ответом на терапию ГК.

Материал и методы

Клинические данные. Всего в исследовании участвовало 112 пациентов, обратившихся во взрослое консультативно-поликлиническое отделение Национального медицинского исследовательского центра глазных болезней им. Гельмгольца с предварительным диагнозом ЭОП. Возраст пациентов в общей когорте составил от 24 до 67 лет (средний возраст – $49,3 \pm 11,11$ года), возраст дебюта ЭОП – от 23 до 63 лет (средний – $46,2 \pm 10,84$ года). У всех пациентов до начала лечения эндокринолог фиксировал лабораторный эутиреоз, офтальмолог проводил сбор анамнеза, стандартное офтальмологическое обследование, оценивал состояние орбитального статуса. Инструментальные обследования включали компьютерную периметрию, компьютерную томографию орбит.

Активность ЭОП определяли на основании федеральных клинических рекомендаций по семи основным (спонтанная ретробульбарная боль, боль при взгляде вверх или вниз, покраснение век, инъекции конъюнктивы, отек века, хемоз, покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца) и трем дополнительным (за последние два месяца дополнительно зафиксированы увеличение экзофтальма более чем на 2 мм, уменьшение подвижности глаза более чем на 5° в любом направлении и снижение остроты зрения более чем на 0,1) параметрам с выделением активной и неактивной стадии [2].

Для оценки тяжести использовали классификацию EUGOGO (The European Group on Graves' Orbitopathy – Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса) (уровень C-IV). Выделяли тяжелую, угрожающую потерей зрения, средней тяжести и легкую ЭОП [2].

Комплексную медикаментозную терапию, в том числе терапию ГК, назначали при активной стадии, тяжелой или средней тяжести ЭОП. Локальное введение ГК в сочетании с симптоматической терапией проводили при неактивной ЭОП и латентной стадии нейропатии [2].

Генетическое исследование выполнено 112 пациентам (82 женщины, 30 мужчин) с диагностированной ЭОП. Из них 40 (35,7%) пациентов (15 (37,5%) мужчин и 25 (62,5%) женщин) получали комплексную медикаментозную терапию, включая ГК. 40 пациентов с ЭОП разделили на две группы.

В первую вошли 34 (85%) пациента с положительным эффектом от ГК-терапии. У 13 из них отмечалась неактивная стадия ЭОП (0–3 балла по шкале CAS), у 21 – активная (4 балла и выше). Возраст больных с активной стадией ЭОП колебался от 32 до 67 лет (средний – $51,0 \pm 9,10$ года). Во всех случаях доказано наличие оптической нейропатии. Возраст пациентов с неактивной стадией ЭОП варьировался от 26 до 61 года (средний – $45,2 \pm 11,04$ года). Уровень антител к рецептору ТТГ составил 0–180 ЕД/л (средний показатель – $18,08 \pm 38,1$ ЕД/л), легкая степень тяжести ЭОП зарегистрирована у четырех пациентов, средняя – у 20, тяжелая – у десяти.

Вторая группа состояла из шести (15%) пациентов, у которых отсутствовал эффект от лечения. Возраст пациентов этой группы составил от 23 до 67 лет (средний – $44,1 \pm 13,73$ года). У одной половины пациентов ($n = 3$) определялась неактивная



Эффективность глюкокортикоидов у пациентов с эндокринной офтальмопатией обусловлена их мощным противовоспалительным, противоотечным и иммуносупрессивным эффектами, в том числе воздействием на Т- и В-лимфоциты

ЭОП, у другой (n = 3) – активная. Во всех случаях отмечалась оптическая нейропатия. Уровень антител к рецептору ТТГ варьировался от 4 до 30 ЕД/л (средний – $14,2 \pm 13,7$ ЕД/л). У всех шести пациентов установлена ЭОП средней степени тяжести. Анализ однонуклеотидных замен. Для оценки однонуклеотидных замен в исследованных генах использовали метод анализа кривых плавления ДНК (High Resolution Melting Point Analysis, HRM). Первым этапом протокола HRM является амплификация интересующего участка с использованием стандартной техники полимеразной цепной реакции в присутствии специализированного красителя (SYBRGreen), связывающегося с двухцепочечной ДНК. Рассчитывали показатель встречаемости дикого, гомозиготного и гетерозиготного типов полиморфизма генов. Для обработки данных, проверки достоверности различий средних значений использовали точный критерий Фишера для малых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ с доверительным интервалом 95%.

Результаты и обсуждение

За четыре десятилетия, на протяжении которых в Национальном медицинском исследовательском центре глазных болезней им. Гельмгольца проводят лечение больных ЭОП, схемы и методы лечения претерпели существенные изменения. Это обусловлено не только появлением новых препаратов,

анализом собственных результатов лечения, но также расширением знаний о патогенезе заболевания и особенностях поражения орбиты.

Лечение ЭОП комплексное, иногда многоэтапное. Вопреки усилиям примерно в трети случаев его результаты оказываются неудовлетворительными. Объем лечения при ЭОП определяется индивидуально – исходя из результатов полного клинико-инструментального обследования, выполняемого офтальмологом. Результаты такого исследования позволяют понять характер поражения мягких тканей орбиты и причины нарушения зрительных функций. Именно поэтому для решения вопроса о сроках и методах лечения клиницисту необходимо определить не только форму и симптомы поражения орбиты, но также стадию активности и тяжести патологического процесса.

С учетом возможных тяжелых исходов любое лечение ЭОП должно быть многокомпонентным. При ЭОП применяются медикаментозная, лучевая, симптоматическая, местная терапия, хирургическое лечение (ургентное или восстановительное) в различных комбинациях [2]. Вместе с тем лечение ЭОП следует начинать с терапевтических мероприятий, направленных на нормализацию функции ЩЖ и достижение лабораторного эутиреоза [2]. Однако имеются данные, что только 14% пациентам с рефрактерными формами ЭОП терапию ГК начинали на фоне лабораторного эутиреоза. В 80% случаев ГК назначали не

только на фоне декомпенсации функций ЩЖ, но и в отсутствие динамического контроля за тиреоидным статусом, не уделяли должного внимания оценке уровня антител к рецепторам ТТГ. В 6% случаев исходный гормональный уровень остался неизвестным, то есть перед началом терапии гормоны ЩЖ не исследовали [8].

Актуальной проблемой остается рецидив ЭОП, причем не только в случае отмены ГК, но и при снижении их дозы, а также развитие рефрактерных форм ЭОП, обусловленное назначением неадекватных доз ГК или использованием нерациональных схем их введения. Несогласованность действий врачей офтальмологов и эндокринологов, необоснованные схемы лечения не позволяют достигать удовлетворительного функционального и косметического результата. Одной из ведущих причин развития тяжелых форм ЭОП, вторично-устойчивых к ГК (10,7% больных), является продолжительное и неадекватное назначение ГК [8].

Широкое применение ГК обусловлено наличием их специфических рецепторов практически во всех клетках. Основную роль в реализации эффектов ГК играют внутриклеточные рецепторы – цитозольные белки, способные связываться с ДНК и относящиеся к семейству лигандчувствительных регуляторов транскрипции. К этому же семейству относятся рецепторы минералокортикоидов, тиреоидных гормонов, ретиноидов и витамина D [11]. Стероидные гормоны проникают в клетки-мишени, связываются в цитозоле с внутриклеточными рецепторами и образуют гормон-рецепторные комплексы. Эти комплексы, достигнув ядра, связываются с гормончувствительными элементами определенных генов и активируют либо подавляют их транскрипцию, что приводит к функциональным и морфологическим изменениям в клетках-мишенях [12].



ГК наиболее эффективны в активной стадии заболевания, при оптической нейропатии, являются препаратами выбора более чем у 50% больных ЭОП. В комбинации с лучевой терапией, иммуносупрессорами и декомпрессионными операциями ГК повышают эффективность лечения до 70–90% [2, 13, 14].

Терапия первого выбора при активной ЭОП и оптической нейропатии предполагает внутривенное введение высоких доз ГК (пульс-терапия) продолжительный период времени (в течение трех месяцев). В отсутствие абсолютных противопоказаний стартовая доза ГК взрослым пациентам соответствует 7,5 мг на 1 кг веса, но не более 1000 мг метилпреднизолона при первом внутривенном введении. При относительных противопоказаниях, а также в случае назначения детям стартовая доза определяется индивидуально. Суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 г. Системная пульс-терапия метилпреднизолоном в составе комплексного лечения, которое назначают одновременно с терапией ГК, оказывает быстрый положительный эффект в 70–80% случаев [2].

Эффективность ГК у пациентов с ЭОП обусловлена их мощным противовоспалительным, противоотечным и иммуносупрессивным действием, в том числе воздействием на Т- и В-лимфоциты. Внутривенное введение ГК (пульс-терапия) эффективнее, чем пероральная терапия ГК, и имеет меньшую частоту и выраженность побочных эффектов [2, 15].

Локальное введение дексаметазона и бетаметазона менее эффективно (не более 40%) при активной ЭОП. Пациенты отмечают непосредственный положительный результат при введении ГК, но их положительный эффект непродолжителен [2]. В исследовании периорбитальные инъекции ГК проводили при неактивной ЭОП средней

тяжести, то есть при наличии латентной стадии оптической нейропатии. Внутривенное введение ГК по схеме пульс-терапии получили 36 (90%) пациентов, локальное – четыре (10%). У шести (15%) пациентов на фоне лечения не отмечалось положительной динамики или состояние глаз ухудшилось.

При активной стадии ЭОП (по шкале CAS 3 – 7/7 или 4 – 10/10 баллов) схему комбинированного лечения дополняют ГК – системное введение метилпреднизолона в суммарной дозе 6–6,5 г. Из 112 больных до начала исследования 40 получали ГК-терапию (местно и/или системно) по разным схемам.

Согласно протоколу лечения ЭОП, закрепленному в федеральных клинических рекомендациях, при активной ЭОП, а также наличии оптической нейропатии больным назначают комплексную медикаментозную терапию, включающую мегадозы ГК [2]. В исследовании 32 пациента получали системную ГК-терапию, восемь – локальный курс ГК.

При любой степени активности и тяжести ЭОП проводится симптоматическая терапия синдрома сухого глаза. Этот синдром очень часто сопровождает ЭОП. Всем пациентам с ЭОП и повреждением роговицы рекомендовали местное применение препаратов, увлажняющих роговицу в течение дня, в зависимости от степени синдрома сухого глаза [16, 17], мазей или гелей в течение дня и только глазных мазей на ночь. При кератопатии дополнительно назначали антисептики, препараты с репаративными свойствами и мазевые формы, при более значительных повреждениях – антибактериальные капли, репаративные и глазные мази.

На протяжении всего курса лечения больные находились под наблюдением офтальмолога и эндокринолога. Через год оценивали результаты лечения. При проведении локаль-

ного курса ГК (суммарно 16 мг дексаметазона и 28 мг бетаметазона) отмечалось улучшение зрительных функций у всех больных, как и при использовании системных ГК (суммарно 6 г метилпреднизолона) в составе комплексного лечения.

Из-за отсутствия положительного эффекта от ГК-терапии у шести больных пытались оценить взаимосвязь между полиморфизмом гена ГКР (NR3C1) и ответом на ГК-терапию. Первичная генерализованная рефрактерность к ГК описана как редкий семейный или спорадический синдром, вызванный мутацией гена внутриклеточного рецептора. Системные и аутоиммунные заболевания, такие как синдром семейной или спорадической рефрактерности к ГК, ревматоидный артрит, остеоартрит, системная красная волчанка, болезнь Крона, язвенный колит, бронхиальная астма, септический шок или синдром респираторного дистресса, также часто ассоциируются с рефрактерностью к ГК [8, 18]. Развитие резистентности к ГК – сложный механизм. Во многих случаях причиной резистентности к ГК являются мутации или полиморфизмы в гене ГКР, которые могут препятствовать формированию комплексов «ГКР – ГК», снижать транскрипцию и вызывать трансрепрессию (угнетение) генов, кодирующих белки, синтезированные в рамках клеточного ответа на ГК. К подобным полиморфизмам относят 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39739G>A/rs6189, 39741G>A/rs6190 [19].

Выделяют три варианта полиморфизма генов:

- 1) дикий (наиболее распространен в природной популяции фенотипа, используется для обозначения продукта «нормального» аллеля, в противовес нестандартному продукту «мутантного» аллеля);
- 2) гомозиготный (содержащий два идентичных аллеля);

офтальмология



Частота полиморфизмов гена NR3C1 в группах

Локус	Дикий тип		Гетерозиготный тип		Гомозиготный тип	
	1-я группа*	2-я группа**	1-я группа*	2-я группа**	1-я группа*	2-я группа**
40761A>G/rs56149945	26	4	6	1	2	1
41503C>G/rs41423247	26	6	6	0	2	0
39739G>A/rs6189	22	2	8	4	4	0
39741G>A/rs6190	33	6	1	0	0	0

* Пациенты с положительным эффектом от терапии ГК (n=34).

** Пациенты с отсутствием эффекта от терапии ГК (n=6).

3) гетерозиготный (содержащий два различных аллеля).

Например, для полиморфизма NR3C1 40761A>G/rs56149945 дикий тип обозначается AA, гетерозиготный тип – AG, гомозиготный – GG.

В исследовании оценивали частоту полиморфизма гена NR3C1 в зависимости от эффективности ГК-терапии. Результаты представлены в таблице.

При сравнении полученных результатов установлены статистически значимые различия частоты полиморфизма NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу ($p < 0,05$). Данный полиморфизм преобладал в группе пациентов с отсутствием эффекта от ГК-терапии. Вероятно, полиморфизм NR3C1 39739G>A/rs6189 приводит к резистентности к ГК у больных ЭОП. Это может происходить за счет механизмов, изменяющих функцию ГКР в клетках. Причиной слабого ответа на ГК-терапию могут быть снижение экспрессии ГКР, ухудшение их способности связывать ДНК,

повышенная экспрессия транскрипционных факторов и проч. В первой группе пациентов (с положительным ответом на ГК-терапию) редко встречался гомозиготный тип, доминировал дикий тип в отношении полиморфизма гена ГКР NR3C1. Во второй группе наблюдалась аналогичная тенденция в отношении полиморфизма 40761A>G/rs56149945, 41503C>G/rs41423247, 39741G>A/rs6190. В обеих группах гетерозиготный тип полиморфизма занимал второе место по распространенности. Кроме того, в обеих группах дикий тип полиморфизма 39741G>A/rs6190 регистрировался в подавляющем большинстве случаев (97% пациентов первой группы, 100% больных второй группы). Это скорее всего свидетельствует о его низкой информативности в качестве критерия резистентности к ГК.

Выводы

Подтверждено наличие истинной (геномной) резистентности к ГК у больных ЭОП. На

основании немногочисленных наблюдений можно предположить наличие взаимосвязи между полиморфизмом генов и резистентностью к ГК-терапии. Тем не менее в настоящем исследовании выявлены значимые различия частоты встречаемости полиморфизма NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу между двумя группами больных ЭОП с разным эффектом от ГК-терапии. Наличие полиморфизма гена NR3C1 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу свидетельствует о предрасположенности к снижению эффекта от использования ГК. Исходя из этого можно прогнозировать ответ на терапию у пациентов с ЭОП. Однако встречаемость некоторых полиморфизмов соответствовала статистической значимости на уровне тенденции ($0,05 < p \leq 0,1$). Для получения статистически значимых результатов необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов. ●

Литература

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд // Проблемы эндокринологии. 2012. Т. 58. № 6. С. 24–32.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61. № 1. С. 61–74.
3. Wei Y., Kang X.L., Del Monte M.A. Enlargement of the superior rectus and superior oblique muscles causes

intorsion in Graves'eye disease // Br. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 100. № 9. P. 1280–1284.

4. Prabhakar B.S., Bahn R.S., Smith T.J. Current perspective on the pathogenesis of Graves'disease and ophthalmopathy // Endocr. Rev. 2003. Vol. 24. № 6. P. 802–835.
5. Wiersinga W.M. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 8. P. 2386–2394.
6. Pérez-Moreiras J.V., Alvarez-López A., Gómez E.C. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves'orbitopathy // Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg. 2014. Vol. 30. № 2. P. 162–167.



7. Yang Y., Hwang S., Kim M. et al. Refractory Graves' disease successfully cured by adjunctive cholestyramine and subsequent total thyroidectomy // *Endocrinol. Metab.* (Seoul). 2015. Vol. 30. № 4. P. 620–625.
8. Сирмайс О.С. Клинико-диагностические критерии и причины развития рефрактерных форм эндокринной офтальмопатии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.
9. Vannucchi G., Covelli D., Campi I. et al. The therapeutic outcome to intravenous steroid therapy for active Graves'orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 170. № 1. P. 55–61.
10. Romero-Kusabara I.L., Filho J.V., Scalissi N.M. et al. Distinct inflammatory gene expression in extraocular muscle and fat from patients with Graves'orbitopathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 176. № 4. P. 481–488.
11. Schaaf M.J., Cidlowski J.A. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002. Vol. 83. № 1–5. P. 37–48.
12. DeRijk R.H., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* Vol. 81. № 2. P. 103–122.
13. Abalkhail S., Doi S.A., Al-Shoumer K.A. The use of corticosteroids versus other treatments for Graves' ophthalmopathy: a quantitative evaluation // *Med. Sci. Monit.* 2003. Vol. 9. № 11. P. CR477–483.
14. Hart R.H., Perros P. Glucocorticoids in the medical management of Graves' ophthalmopathy // *Minerva Endocrinol.* 2003. Vol. 28. № 3. P. 223–231.
15. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach – questions and answers / B. Karger. Medical and scientific publishers. 2007.
16. Саакян С.В., Пантелеева О.Г. Офтальмологическое средство Систейн в лечении эндокринной офтальмопатии // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2008. № 5. С. 10–14.
17. Саакян С.В., Пантелеева О.Г. Кератопротектор Систейн в комплексной медикаментозной терапии эндокринной офтальмопатии // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2009. № 4. С. 28–31.
18. Charmandari E., Kino T., Chrousos G.P. Familial/ sporadic glucocorticoid resistance. *Orphanet encyclopedia*, 2004 // www.orpha.net/data/patho/GB/uk-glucocorticoidresistance.pdf.
19. Van Oosten M., Dolhain R., Koper J.W. et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2010 // doi.org/10.1186/ar3118.

Genetic Factors of Glucocorticoid Resistance in Patients with Grave`s Ophthalmopathy

S.V. Saakyan, MD, PhD, Prof.¹, O.G. Panteleyeva, MD, PhD¹, F.Kh. Batyrbekova¹, O.S. Sirmays, PhD¹, N.S. Martirosyan, PhD², N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.², A.Yu. Tsygankov, PhD¹, V.I. Loginov, PhD³, A.M. Burdenny, PhD³

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

² I.M. Sechenov First State Medical University

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology

Contact person: Fatima Kh. Batyrbekova, juldu07@mail.ru

The Purpose. Determination of the relationship between the presence of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in patients with Grave`s ophthalmopathy and the response to glucocorticoid therapy (GCT).

Material and methods. Of the 112 patients, 40 (35.7%) patients were selected, of whom 15 (37.5%) were men and 25 (62.5%) women who received GCT. Two groups were identified: the first – 34 (85%) patients with a positive effect from the conducted GST, the second – 6 (15%) patients, who had no effect. For the analysis of single nucleotide substitutions in the studied genes, the method of DNA melting curves analysis was used.

Results. When comparing the data obtained in the two studied groups, statistically significant differences in the frequency of polymorphism of the GC receptor NR3C1 39739G>A/rs6189 in heterozygous type (GA) ($p < 0.05$), while for this polymorphism, the prevalence in the group with positive effect of GCT is shown.

Conclusion. In the present work, significant differences in the frequency of polymorphism of NR3C1 39739G>A/rs6189 in heterozygous type between the two groups of patients with Grave`s ophthalmopathy with different effects from glucocorticoid therapy were identified. The presence of polymorphism of the gene NR3C1 39739G>A/rs6189 by the heterozygous type indicates the patient's susceptibility to a decrease in the effect of glucocorticoid therapy, which can be considered as a criterion for predicting the response to therapy in patients with Grave`s ophthalmopathy. Considering that the occurrence of some polymorphisms corresponded to statistical significance at the trend level ($0.05 < p \leq 0.1$), it is necessary to continue studies on a larger sample of patients in order to obtain statistically significant results.

Key words: Grave`s ophthalmopathy, glucocorticoid therapy, tear substitutive therapy, genetics, polymorphisms, glucocorticoid receptors

Офтальмология