

rhythm power of delta band >48,4% in affected hemisphere (Se=88,9%, Sp=74,2%) and >46,8% in intact hemisphere (Se=92,6%, Sp=72,4%), fronto-occipital rhythm gradients of alpha band >-0,001 in affected hemisphere (Se=81,5%, Sp=65,1%). These values demonstrate disturbances in cerebral bioelectrical activity caused by lateral shift over 5 mm. Conclusions. The values of relative spectral rhythm power and fronto-occipital rhythm gradients of alpha band in affected and intact hemispheres are the most informative parameters of spectral electroencephalographic pattern analysis for detection of bioelectrical brain activity deteriorations caused by the lateral shift of brain midline structure due to acute spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage.

DOI 10.31718/2077-1096.20.3.133
УДК: 616.5-002.2-616.5-002.158.097

Мескаль А. М.

ЗВ'ЯЗОК ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ З ОДНОНУКЛЕОТИДНИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ ВСІІ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА ТА ДЕЯКИМИ ПОКАЗНИКАМИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ ЕКЗЕМОЮ РУК

Сумський державний університет

Незважаючи на те, що глюкокортикоїди мають широке використання, деякі пацієнти виявляються резистентними, навіть при застосуванні високих доз. Дія глюкокортикоїдів опосередкована через глюкокортикоїдний рецептор. Поліморфні варіанти гена, що кодує глюкокортикоїдний рецептор, можуть пригнічувати клітинну відповідь на дію стероїдів та призводити до зменшення відповіді на лікування. Крім того деякі цитокіни можуть впливати на вироблення різних субодиниць глюкокортикоїдного рецептора, модулюючи реакцію клітин на них. Встановлення остаточного розкриття патогенетичних механізмів та виявлення високоспецифічних предикторів резистентності до глюкокортикоїдів ще немає. Метою дослідження було встановити зв'язок глюкокортикоїдної резистентності у хворих екземою рук з однонуклеотидним поліморфізмом VcII гена NR3C1 та вмістом у плазмі крові інтерлейкіну-17A та інтерлейкіну-2. Для дослідження була використана венозна кров 143 хворих на екзему рук (42 % жінок і 58 % чоловіків) віком ($42,2 \pm 11,1$) років. У дослідженні враховували вік, стать, індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$), індекс маси тіла ≥ 25 ($\text{кг}/\text{м}^2$ (%)), звичку курити, значення імуноглобулін E (iu/ml), інтерлейкіну-17A (пг/мл), інтерлейкіну-2 (пг/мл). Також, у хворих визначали індекс тяжкості екземи рук перед лікуванням та через 2 тижні. За цим індексом всіх пацієнтів до лікування було поділено на три підгрупи: легкого ступеня, середнього та важкого ступеня тяжкості захворювання. Хворим із легким та середнім ступенем тяжкості дерматозу був призначений топічний глюкокортикоїд 0,1 % мометазона фураат у формі крему, який наносився на уражені ділянки шкіри рук два рази на добу з інтервалом 12 годин протягом 2-х тижнів. Пацієнтам з тяжким ступенем екземи рук додатково був призначений системний глюкокортикостероїд – розчин дексаметазону у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції дозою 8 мг/добу тричі, потім ще 4 мг/добу ще на 2 дні. Однонуклеотидний поліморфізм VcII (референсний номер – rs41423247) гена глюкокортикоїдного рецептору (NR3C1) визначали за методикою, описаною раніше (Fleury et al. 2003). Кількісні змінні перевірені на нормальність розподілу методом Шапіро-Уїлка. Порівняння середніх значень між підгрупами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Порівняння частот розподілу різних показників у підгрупах виконували за допомогою критерію Пірсона. Значення $P < 0,05$ вважали значущим. Отримані результати показали, що нечутливість до глюкокортикоїдів у пацієнтів із екземою рук пов'язана з поліморфізмом VcII гена NR3C1, ступенем тяжкості дерматозу, рівнем інтерлейкіну-17A та інтерлейкіну-2 у плазмі крові. Вміст інтерлейкіну-17A та інтерлейкіну-2 у хворих, які не відповіли на лікування, був значно вищий порівняно з чутливими до гормонів суб'єктами. Людей, які мали генотипи C/G- та G/G, було достовірно більше у групі, яка не мала клінічної відповіді на терапію.

Ключові слова: поліморфізм VcII, інтерлейкін 17A, інтерлейкін 2, глюкокортикостероїди, екзема рук.

Робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету МОН України і є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету МОН України «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи» (номер державної реєстрації 0117U002157).

Вступ

Глюкокортикостероїди (ГКС) є першою лінією терапії майже при всіх запальних захворюваннях шкіри, важливість яких для дерматолога неможливо переоцінити [1]. Дія ГКС опосередкована через глюкокортикоїдний рецептор (ГР), який

грає важливу регуляторну роль в імунній системі та розвитку багатьох імунозалежних захворювань. Поліморфізм гена ГР пов'язаний із різною чутливістю до глюкокортикоїдів: мінорні алелі поліморфізмів N363S та VcII пов'язані з відносною гіперчутливістю до ГР, тоді як алелі полі-

морфізмів ER22/23EK та 9b пов'язані з відносною резистентністю до ГКС [2].

Незважаючи на те, що ГКС мають широке використання, деякі пацієнти виявляються резистентними навіть при застосуванні високих доз [3]. Це може бути пов'язано насамперед з тим, що альтернативний сплайсинг мРНК ГР призводить до утворення різних його ізоформ із різною чутливістю до ГКС, причому його α - та β -субодиниця є найбільш важливими. β -субодиниця ГР протидіє активності α -субодиниці, а її активація пов'язана із резистентністю до глюкокортикоїдів [4].

Поліморфні варіанти гена *NR3C1*, що кодує ГР, можуть пригнічувати утворення комплексів ГКС/ГР та зменшувати експресію генів, що кодують білки, що обумовлюють клітинну відповідь на дію ГКС та призводять до зменшення відповіді на лікування [5,6]. Крім того, деякі цитокіни можуть впливати на вироблення різних субодиниць ГР, модулюючи реакцію клітин на ГКС. Доведено зв'язок між деякими SNP гена *NR3C1* та появою резистентності до глюкокортикоїдів у деяких пацієнтів [7,8]. Однак, встановлення остаточного розкриття патогенетичних механізмів та виявлення високоспецифічних предикторів резистентності до глюкокортикоїдів ще немає.

Метою дослідження було встановити зв'язок глюкокортикоїдної резистентності у хворих екземою рук з одонуклеотидним поліморфізмом *Bcl1* гена *NR3C1* та вмістом у плазмі крові ІЛ-17А та ІЛ-2.

Матеріал та методи дослідження

Для дослідження була використана венозна кров 143 хворих на екзему рук (42 % жінок і 58 % чоловіків) віком ($42,2 \pm 11,1$) років, які перебували на лікуванні в амбулаторних та в умовах денного стаціонару на базі ТОВ «Науково-виробниче підприємство «Бестінвест» медичного центру «Еледія» м. Суми (ліцензія № 597170) – клінічної бази курсу дерматовенерології медичного інституту Сумського державного університету та КНП Сумської обласної ради «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології ім. З. Й. Красовицького». Діагноз встановлювали згідно з Міжнародним керівництвом з діагностики, профілактики та лікування екземи рук, за скаргами та даних анамнезу захворювання та життя, клінічних критеріїв: локалізації, наявності еритеми, серозних колодязів, інфільтрації, везикул, тріщин, лущення, набряку [9].

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету. Перед залученням до дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду.

У дослідженні враховували вік, стать, ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), звичку курити, вміст IgE (iu/ml), ІЛ-17А ($\text{пг}/\text{мл}$), ІЛ-2 ($\text{пг}/\text{мл}$).

Перед лікуванням та через 2 тижні після початку лікування у всіх пацієнтів проводили оцінку індексу тяжкості екземи рук HECSI (Hand Eczema Severity Index) за методикою, описаною Held et al. [10]. Виконувався облік морфологічних критеріїв (еритему, інфільтрацію, везикули, тріщини, лущення, набряк) та площі ураження кистей. Залежно від значення вказаного індексу хворих розподілили на підгрупи за тяжкістю: екзема легкого ступеня (значення HECSI від 1 до 16), середнього ступеня (значення HECSI від 17 до 37) та тяжкого ступеня (значення HECSI від 38 до 360) [11].

Якщо після лікування у пацієнта індекс HECSI знижувався більше, ніж на 50 % ($\text{HECSI} > 50$), вважали, що відповідь на лікування була доброю та у такого хворого немає резистентності до ГКС. Якщо після проведеної терапії у пацієнта індекс HECSI зменшувався менше, ніж на 50 %, залишався без змін, або збільшувався ($\text{HECSI} < 50$), таку особу класифікували, як нечутливу до дії ГКС.

Хворим із легким та середнім ступенем тяжкості дерматозу був призначений топічний глюкокортикоїд 0,1 % мометазона фураат у формі крему, який наносився на ураженні ділянки шкіри рук два рази на добу з інтервалом 12 годин протягом 2-х тижнів. Пацієнтам з тяжким ступенем екземи рук додатково був призначений системний ГКС – розчин дексаметазону у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції дозою 8 мг/добу № 3, потім ще 4 мг/добу ще на 2 дні.

Одонуклеотидний поліморфізм *Bcl1* (*rs41423247*) гена *NR3C1* визначали за методикою, описаною раніше Fleury et al. [12].

Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою пакету програм SPSS 22.0. Кількісні змінні перевірені на нормальність розподілу методом Шапіро-Уїлка. Порівняння середніх значень між підгрупами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Порівняння частот розподілу різних показників у підгрупах виконували за допомогою критерію Пірсона. Значення $P < 0,05$ вважали значущим.

Результати та їх обговорення

Усім 143 пацієнтам з екземою рук була призначена глюкокортикоїдна терапія. Через два тижні після лікування пацієнтів розподілили на дві підгрупи залежно від зміни показників EASI. Характеристики двох підгруп представлені в таблиці 1. Так, 92 людини мали добру відповідь на лікування. Показник HECSI після 2-х тижневого лікування у цій групі знизився до ($11,1 \pm 8,7$) при початковому рівні ($26,4 \pm 21,1$).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз хворих із екземою рук залежно від чутливості до глюкокортикоїдів

Показник	Пацієнти, які мали позитивну відповідь на лікування n = 92	Пацієнти, які не мали позитивну відповідь на лікування n = 51	P
Вік, роки	43.1 ± 11.6	40.7 ± 9.9	0.200
ІМТ, кг/м ²	25.7 ± 3.9	25.4 ± 4.0	0.681
ІМТ ≥ 25 кг/м ² (%)	55 (59.8)	31 (60.8)	0.907
Курці (%)	30 (32.6)	21 (41.2)	0.306
IgE, iu/ml	101.4 ± 33.9	109.9 ± 31.1	0.138
ІЛ-17А, пг/мл	80.2 ± 28.3	93.2 ± 27.5	0.009
ІЛ-2, пг/мл	26.6 ± 8.9	29.8 ± 8.9	0.045
Vcl-1 C/C (%)	32 (34.8)	7 (13.7)	0.025
Vcl-1 C/G (%)	46 (50.0)	33 (64.7)	
Vcl-1 G/G (%)	14 (15.2)	11 (21.6)	
Екзема легкого ступеня (%)	36 (39.1)	11 (21.6)	0.009
Екзема середнього ступеня (%)	36 (39.1)	17 (33.3)	
Екзема тяжкого ступеня (%)	20 (21.8)	23 (45.1)	
HECSI базова оцінка	26.4 ± 21.1	35.3 ± 21.7	0.018
HECSI 2-тижнева оцінка	11.1 ± 8.7	25.8 ± 17.4	< 0.001

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла; EASI – Eczema Area and Severity Index

У 51 особи ми не спостерігали клінічної відповіді на лікування. HECSI через 2 тижні терапії у таких хворих становив (25,8 ± 17,4), а початковий показник HECSI становив (35,3 ± 21,7). Крім того, кількість пацієнтів із тяжким ступенем екземи рук (P = 0,009), показник початкового EASI (P = 0,018) та EASI через 2 тижні лікування (P < 0,001) у хворих, які не відповіли на лікування, були значно вищими, ніж в осіб, які мали добру клінічну відповідь на терапію.

Різниці у віці, ІМТ, курцями та вмісті IgE у плазмі між групами виявлено не було (P > 0,05). При цьому, рівень ІЛ-17А та ІЛ-2 у плазмі хворих, які не відповіли на лікування, був значно вищим, порівняно з пацієнтами, які мали добру відповідь на терапію (P = 0,009 та P = 0,045, відповідно). Результати генотипування за поліморфізмом VclI гена NR3C1 показали, що співвідношення генотипів C/C, C/G та G/G суттєво відрізнялися між підгрупами пацієнтів, які відповіли на лікування та, які не мали позитивної відповіді на терапію (P = 0,025).

ГКС є основою лікування пацієнтів із екземою рук [1]. Однак не всі пацієнти добре реагують на лікування ГКС, тоді як деякі з них абсолютно нечутливі до цих препаратів [3].

Лікувальний вплив ГКС опосередкований через глюкокортикостероїдний рецептор [5,6]. Крім того, чутливість клітин до ГКС залежить головним чином від структури та активності ГР [5-6]. У своїй роботі ми проаналізували зв'язок між VclI-поліморфізмом гена NR3C1 та глюкокортикоїдною резистентністю.

VclI-поліморфізм – це заміна С на G у позиції 646 2-го інтрона гена NR3C1 [13]. Деякі дослідження показали, що мінорний G-алель пов'язаний із підвищеною чутливістю до ГКС [14,15], тоді як низка робіт показала, що G-алель пов'язаний зі зменшенням продукування альфа-субодиниці ГР та посиленням метилюванням промотору гена NR3C1 [16-17]. Результати нашого дослідження показали, що глюкокортикоїдна резистентність у пацієнтів із екземою рук час-

тіше зустрічається у носіїв мінорного G-алеля (генотипи C/G- та G/G).

У ряді досліджень показано, що альфа-субодиниця ГР необхідна для зв'язування глюкокортикоїдів, тоді як наявність бета-субодиниці (замість альфа-субодиниці) призводить до втрати чутливості до глюкокортикоїдів [18,19,20,21]. Експерименти Vazquez-Tello та співавт. продемонстрували, що ІЛ-17А та ІЛ-23 збільшують експресію бета-субодиниці, тоді як ІЛ-2 призводить до пригнічення продукції альфа-субодиниці [22]. Таким чином, ці інтерлейкіни інгібують взаємодію між рецепторами глюкокортикоїдів та глюкокортикоїдами за допомогою різних механізмів.

Наші результати показали, що вміст ІЛ-17А та ІЛ-2 у плазмі крові у пацієнтів, які не відповіли на лікування, був значно вищий, порівняно з чутливими до гормонів особами.

Висновок

Таким чином, отримані результати показали, що нечутливість до глюкокортикоїдів у пацієнтів із екземою рук пов'язана з поліморфізмом VclI гена NR3C1, ступенем тяжкості дерматозу, рівнем ІЛ-17А та ІЛ-2 у плазмі крові. Вміст ІЛ-17А та ІЛ-2 у хворих, які не відповідали на лікування, був значно вищий, порівняно з чутливими до гормонів суб'єктами. Людей, які мали генотипи C/G- та G/G було достовірно більше у групі, яка не мала клінічної відповіді на терапію.

Перспективи подальших досліджень

Вивчити зв'язок залежності відповіді на лікування екземи рук інгібіторами кальціневрину від однонуклеотидного поліморфізму VclI гена глюкокортикоїдного рецептора.

Література

- 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.
- van Oosten MJM, Dolhain RJEM, Koper JW, van Rossum EFC, Emonts M, Han KH, Wouters JMGW, Hazes JMW, Lamberts SWJ, Feelders RA. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene

- that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12(4):159.
3. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *J Human Mutation*. 2003;21(6):557-68. doi: 10.1002/humu.10213.
 4. De Iudicibus S, Franca R, Martelossi S. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011;№17:1095-1108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
 5. Kubin ME, Hägg PM, Kokkonen N, Haapasaaari KM, Väyrynen JP, Uchida T, Glumoff V, Kulmala P, Hurskainen T, Tasanen K. Expression of Glucocorticoid Receptors GRα and GRβ in Bullous Pemphigoid. *J Compilation Acta Dermatovenereologica*. 2016;96:1-5. doi: 10.2340/00015555-2443.
 6. Mohamed AN, Abdel-Rehim ASM, Farres MN, Muhammed HS. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study. *J Clinical immunology*. 2015;40(3):325-330. doi: 10.5114/ceji.2015.54594.
 7. Vazquez-Tello A, Halwani R, Hamid Q, Al-Muhsen S. Glucocorticoid Receptor-Beta Up-Regulation and Steroid Resistance Induction by IL-17 and IL-23 Cytokine Stimulation in Peripheral Mononuclear Cells. *J Clin Immunol*. Original research. 2012. doi: 10.1007/s10875-012-9828-3.
 8. Deckert VM, Subandiyah K, Fitri LE. Level of 25(Oh)D Serum, Expression of Interleukin 4 and Glucocorticoid Receptor of Mononuclear Cell in Steroid Resistance Nephrotic Syndrome Children. *J. Trop. Life. Science*. 2015;№5(3):141-146.
 9. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*. 2014;1610:3-79. doi: 10.1111/ddg.12510.
 10. Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):302-307.
 11. Sobhan M, Hojati M, Vafae SY, Ahmadi Moghaddam D, Mohammadi Y, Mehrpooya M. The Efficacy of Colloidal Oatmeal Cream 1% as Add-on Therapy in the Management of Chronic Irritant Hand Eczema: A Double-Blind Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:241-251.
 12. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M, Labuda D, Sinnett D, Krajcinovic M. Characterization of the BclI Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clinical Chemistry*. 2003;49(9):1528-1532.
 13. van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, Ester W, Janssen JA, Brinkmann AO, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:585-592.
 14. Panarelli M, Holloway CD, Fraser R, et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1846-1852. doi: 10.1210/jcem.83.6.4828.
 15. Derijk RH, van Leeuwen N, Klok MD, Zitman FG. Corticosteroid receptor-gene variants: modulators of the stress-response and implications for mental health. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):492-501. doi:10.1016/j.ejphar.2008.03.012.
 16. Sinclair D, Fullerton JM, Webster MJ, Shannon Weickert C. Glucocorticoid receptor 1B and 1C mRNA transcript alterations in schizophrenia and bipolar disorder, and their possible regulation by GR gene variants. *PLoS One*. 2012;7(3):e31720. doi:10.1371/journal.pone.003172.
 17. Li-Tempel T, Larra MF, Sandt E, et al. The cardiovascular and hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to stress is controlled by glucocorticoid receptor sequence variants and promoter methylation. *Clin Epigenetics*. 2016;8:12. Published 2016 Jan 28. doi:10.1186/s13148-016-0180-y.
 18. Hägg PM, Hurskainen T, Palatsi R, Ilves M, Oikarinen A. 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.
 19. Kubin ME, Hägg PM, Kokkonen N, et al. Glucocorticoid receptors GRα and GRβ are expressed in inflammatory dermatoses. *Eur J Dermatol*. 2016;26(1):21-27. doi: 10.1684/ejd.2015.2691.
 20. Inui S, Sumikawa Y, Asada H, Itami S. Glucocorticoid resistance in atopic dermatitis associated with decreased expression of glucocorticoid receptor-alpha in peripheral blood mononuclear cells. *J Dermatol*. 2010;37(5):496-499. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.00866.x.
 21. Jain A, Wordinger RJ, Yorio T, Clark AF. Role of the alternatively spliced glucocorticoid receptor isoform GRβ in steroid responsiveness and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(2-3):121-127. doi:10.1089/jop.2013.0239.
 22. Vazquez-A, Halwani R, Hamid Q, Muhsen S. Glucocorticoid receptor-beta up-regulation and steroid resistance induction by IL-17 and IL-23 cytokine stimulation in peripheral mononuclear cells. *J Clin Immunol*. 2013;33(2):466-78. doi: 10.1007/s10875-012-9828-3.

Реферат

СВЯЗЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ С ОДНОНУКЛЕОТИДНЫМ ПОЛИМОРФИЗМОМ BclI ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА И НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ РУК

Мескаль А. М.

Ключевые слова: полиморфизм BclI, интерлейкин 17A, интерлейкин 2, глюкокортикостероиды, экзема рук.

Несмотря на то, что глюкокортикоиды имеют широкое использование, некоторые пациенты оказываются резистентными, даже при применении высоких доз. Действие глюкокортикоидов опосредовано через глюкокортикоидный рецептор. Полиморфные варианты гена, кодирующего глюкокортикоидный рецептор, могут подавлять клеточный ответ на действие стероидов и приводить к уменьшению ответа на лечение. Кроме того, некоторые цитокины могут влиять на выработку различных субъединиц глюкокортикоидного рецептора, модулируя реакцию клеток на них. Установление окончательного раскрытия патогенетических механизмов и выявление высокоспецифичных предикторов резистентности к глюкокортикоидам еще не выявлено. Целью исследования было установить связь глюкокортикоидной резистентности у больных экземой рук с однонуклеотидным полиморфизмом BclI гена NR3C1 и содержанием в плазме крови интерлейкина-17A и интерлейкина-2. Для исследования была использована венозная кровь 143 больных экземой рук (42% женщин и 58% мужчин) в возрасте (42,2 ± 11,1) лет. В исследовании учитывали возраст, пол, индекс массы тела (кг/м²), индекс массы тела ≥ 25 (кг/м² (%)), привычку курить, значение иммуноглобулина E (iu/ml), интерлейкина-17A (пг/мл), интерлейкина-2 (пг/мл). Также, у больных определяли индекс тяжести экземы рук перед лечением и через 2 недели. По индексу все пациенты до лечения были разделены на три подгруппы: легкой, средней и тяжелой степени тяжести заболевания. Больным с легкой и средней степенью тяжести дерматоза был назначен топический глюкокортикостероид 0,1 % мометазона фураат в форме крема, который наносился на пораженные участки кожи рук два раза в сутки с интервалом 12 часов в течении 2-х недель. Пациентам с тяжелой степенью экземы рук дополнительно был назначен системный глюкокортикостероид - раствор дексаметазона в виде инъекции дозой 8 мг/сутки трижды, затем еще 4 мг/сутки еще на 2 дня. Однонуклеотидный полиморфизм BclI (референсный номер - rs41423247) гена глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) определяли по методике, описанной ранее (Fleury et al. 2003). Количественные переносные проверены на нормальность распределения методом Шапиро-Уилка. Сравнение

средних значений между подгруппами проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение частот распределения различных показателей в подгруппах выполняли с помощью критерия Пирсона. Значение $P < 0,05$ считали значимым. Полученные результаты показали, что нечувствительность к глюкокортикоидам у пациентов с экземой рук связана с полиморфизмом BclI гена NR3C1, степенью тяжести дерматоза, уровнем интерлейкина-17А и интерлейкина-2 в плазме крови. Содержание интерлейкина-17А и интерлейкина-2 у больных, не ответивших на лечение, был значительно выше по сравнению с чувствительными к гормонам субъектами. Людей, которые имели генотипы C/G- и G/G было достоверно больше в группе, которая не имела клинического ответа на терапию.

Summary

RELATION BETWEEN GLUCOCORTICOID RESISTANCE AND GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE BclI-POLYMRPHISM AND SOME CYTOKINE PROFILE PARAMETERS IN PATIENTS WITH HAND ECZEMA

Methkal A. M.

Key words: BclI polymorphism, interleukin 17A, interleukin 2, glucocorticoids, hand eczema.

Though glucocorticoids are widely used in dermatological practice, some patients with hand eczema may have resistance to glucocorticoids, even when they are taken in heavy doses. Glucocorticoids mediate their actions through glucocorticoid receptors. Polymorphism of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) can inhibit the cellular response to glucocorticoids and lead to reduced response to the therapy. Some cytokines can affect the production of various glucocorticoid receptor subunits, modulating the cell response to glucocorticoids. However, there is still need in detailed study of pathogenetic mechanisms and the detection of highly specific predictors of glucocorticoid resistance. The aim of this work was to investigate the possible relation between glucocorticoid resistance in patients with hand eczema, rs41423247 SNP, and blood concentration of interleukin-17A and interleukin-2. The venous blood of 143 patients with hand eczema (42% of women and 58% of men) mean age 42.2 ± 11.1 years was taken for the study. During the patients examination the data on age, sex, body mass index (kg/m^2), body mass index ≥ 25 ($\text{kg}/\text{m}^2(\%)$), the habit of smoking, concentration of immunoglobulin E (iu/ml), interleukin-17A (pg/ml) and interleukin-2 (pg/ml) were obtained. The eczema area and severity index was assessed in each subject before the therapy and in two weeks since the therapy started. According to index value, all the patients were divided into three subgroups: mild eczema, moderate eczema, and severe eczema. Patients with mild and moderate eczema were prescribed to apply topical glucocorticoid 0.1% mometasone furoate cream twice a day for 2 weeks. The patients with severe hand eczema were prescribed to receive additional systemic corticosteroid, a solution of dexamethasone by intramuscular injection in a dose of 8 mg / day, then 4 mg / day for another 2 days. BclI SNP (rs41423247) of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) was determined using PCR-RFLP method. The quantitative variables were tested for normal distribution by the Shapiro-Wilk test. The comparisons of the means between the two subgroups were performed by Student's t-test for independent samples. The comparison of the frequencies distribution in the subgroups was calculated by using the Pearson test. The P value < 0.05 was considered as significant. Thus, the obtained results revealed that insensitivity to glucocorticoids in patients with hand eczema is related to *NR3C1* gene Bcl-1 polymorphism, eczema severity and plasma level of interleukin-17, interleukin-2. The plasma content of interleukin-17 and interleukin-2 in patients with glucocorticoid resistance was significantly higher compared to hormone-sensitive subjects. There were significantly more people with the C/G- and G/G genotypes in the group that did not have a clinical response to therapy.