

## Обзоры

© Коллектив авторов, 2025

Колоскова О.О.<sup>1</sup>, Никольский А.А.<sup>1</sup>, Шиловский И.П.<sup>1</sup>,  
Гудима Г.О.<sup>1,2</sup>, Таганович А.Д.<sup>3</sup>, Кадушкин А.Г.<sup>3</sup>, Ищенко О.В.<sup>4</sup>,  
Щурок И.Н.<sup>4</sup>, Аляхнович Н.С.<sup>4</sup>, Шершакова Н.Н.<sup>1</sup>, Курбачева О.М.<sup>1</sup>,  
Кудлай Д.А.<sup>1</sup>, Хаитов М.Р.<sup>1,5</sup>

## Глюкокортикоидный рецептор: молекулярное разнообразие изоформ и генетические полиморфизмы, влияющие на устойчивость к глюкокортикоидам

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства, 125371, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220083, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup> Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), 117997, г. Москва, Российская Федерация

### Резюме

Глюкокортикоиды являются ключевыми препаратами для лечения воспалительных и аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА). Однако их терапевтическая эффективность ограничена развитием резистентности у части пациентов. Одним из основных механизмов такой резистентности является полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*), который кодирует различные изоформы рецептора, влияющие на чувствительность к глюкокортикоидам. В статье рассмотрены основные изоформы глюкокортикоидного рецептора (ГР $\alpha$ , ГР $\beta$ , ГР $\gamma$ , ГР-А, ГР-Р), их функциональные особенности и роль в формировании тканеспецифического ответа на терапию. Особое внимание уделено однонуклеотидным полиморфизмам гена *NR3C1*, таким как ER22/23EK, N363S, Vc11, TthIII-1 и GR-9 $\beta$ , которые ассоциированы с измененной чувствительностью к глюкокортикоидам, метаболическими нарушениями и риском развития аутоиммунных заболеваний. Например, полиморфизм N363S связан с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам и риском метаболического синдрома, тогда как ER22/23EK может снижать трансактивирующую способность рецептора. Также обсуждается роль провоспалительных цитокинов ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в формировании резистентности к глюкокортикоидам при АР. Понимание взаимодействия генетических факторов и цитокин-опосредованных механизмов открывает перспективы для персонализированного подхода к лечению.

**Ключевые слова:** глюкокортикоидный рецептор; генетический полиморфизм; *NR3C1*; аллергический ринит; бронхиальная астма

Статья получена 28.06.2025. Принята в печать 15.08.2025.

**Для цитирования:** Колоскова О.О., Никольский А.А., Шиловский И.П., Гудима Г.О., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г., Ищенко О.В., Щурок И.Н., Аляхнович Н.С., Шершакова Н.Н., Курбачева О.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Глюкокортикоидный рецептор: молекулярное разнообразие изоформ и генетические полиморфизмы, влияющие на устойчивость к глюкокортикоидам. Иммунология. 2025; 46 (5): 663–677. DOI: <http://doi.org/10.33029/0206-4952-2025-46-5-663-677>

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-45-10031 (<https://rscf.ru/project/23-45-10031/>).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли равный вклад в исследование, ознакомились с финальной версией рукописи и согласны с ее содержанием.

### Для корреспонденции

Колоскова Олеся Олеговна –  
кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник  
лаборатории персонализированной  
медицины и молекулярной иммунологии  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА России,  
Москва, Российская Федерация  
E-mail: [oo.koloskova@nrcii.ru](mailto:oo.koloskova@nrcii.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-3949-8582>

Koloskova O.O.<sup>1</sup>, Nikolskii A.A.<sup>1</sup>, Shilovskiy I.P.<sup>1</sup>, Gudima G.O.<sup>1,2</sup>,  
Tahanovich A.D.<sup>3</sup>, Kadushkin A.G.<sup>3</sup>, Ishchanka A.V.<sup>4</sup>, Shchurok I.N.<sup>4</sup>,  
Aliakhnovich N.S.<sup>4</sup>, Shershakova N.N.<sup>1</sup>, Kurbacheva O.M.<sup>1</sup>,  
Kudlay D.A.<sup>1</sup>, Khaitov M.R.<sup>1,5</sup>

## The glucocorticoid receptor: molecular diversity of isoforms and genetic polymorphisms affecting glucocorticoid resistance

<sup>1</sup> National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Academy of Postdiplomal Education of the Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency, 125371, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Belarusian State Medical University, Ministry of Health of the Republic of Belarus, 220083, Minsk, Republic of Belarus

<sup>4</sup> Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Ministry of Health of the Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>5</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), 117997, Moscow, Russian Federation

### Abstract

Glucocorticoids are key drugs for treating inflammatory and allergic diseases, such as allergic rhinitis (AR) and bronchial asthma (BA). However, their therapeutic efficacy is limited by the development of resistance in some patients. One of the main mechanisms of such resistance is the polymorphism of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*), which encodes various receptor isoforms that influence sensitivity to glucocorticoids. This review examines the major isoforms of the glucocorticoid receptor (GR $\alpha$ , GR $\beta$ , GR $\gamma$ , GR-A, GR-P), their functional characteristics, and their role in shaping tissue-specific responses to therapy. Special attention is given to single nucleotide polymorphisms of the *NR3C1* gene, such as ER22/23EK, N363S, Bcl1, TthIII-1, and GR-9 $\beta$ , which are associated with altered glucocorticoids sensitivity, metabolic disorders, and the risk of autoimmune diseases. For example, the N363S polymorphism is linked to increased glucocorticoids sensitivity and a higher risk of metabolic syndrome, while ER22/23EK may reduce the receptor's transactivation capacity. The role of proinflammatory cytokines IL-25, IL-33, and TSLP in the development of glucocorticoids resistance in AR is also discussed. Understanding the interplay between genetic factors and cytokine-mediated mechanisms opens new avenues for personalized treatment approaches.

**Keywords:** glucocorticoid receptor; genetic polymorphism; *NR3C1*; allergic rhinitis; bronchial asthma

Received 28.06.2025. Accepted 15.08.2025.

**For citation:** Koloskova O.O., Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Gudima G.O., Tahanovich A.D., Kadushkin A.G., Ishchanka A.V., Shchurok I.N., Aliakhnovich N.S., Shershakova N.N., Kurbacheva O.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. The glucocorticoid receptor: molecular diversity of isoforms and genetic polymorphisms affecting glucocorticoid resistance. *Immunologiya*. 2025; 46 (5): 663–77. DOI: <http://doi.org/10.33029/0206-4952-2025-46-5-663-677> (in Russian)

**Funding.** The study was supported by the grant of Russian Science Foundation No. 23-45-10031 (<https://rscf.ru/en/project/23-45-10031/>).

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Authors' contribution.** All authors have contributed equally to the study, read the final version of the article and agreed with its contents.

### Введение

Глюкокортикоиды являются одними из наиболее широко назначаемых в настоящее время терапевтических средств в мире, особенно из-за своего мощного противовоспалительного и иммуносупрессивного действия [1, 2]. Синтетические глюкокортикоиды незаменимы для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний, таких как аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), ревматоидный артрит и язвенный колит. Они также используются для предот-

ращения отторжения трансплантата и для лечения рака лимфоидной системы: лейкемии, лимфомы и миеломы. Однако терапевтическое применение глюкокортикоидов ограничено серьезными побочными эффектами, которые сопровождают хронический прием этих препаратов. Эти побочные эффекты имитируют симптомы синдрома Кушинга и включают абдоминальное ожирение, мышечную атрофию, истончение кожи, остеопороз, гипергликемию, задержку роста у детей и повышенную восприимчивость к инфекциям [3].

### For correspondence

Olesya O. Koloskova – PhD,  
Senior Researcher  
of the Personalized Medicine  
and Molecular Immunology Lab.,  
NRC Institute of Immunology,  
FMBA of Russia,  
Moscow, Russian Federation  
E-mail: [oo.koloskova@nrcki.ru](mailto:oo.koloskova@nrcki.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-3949-8582>

АР представляет собой одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний слизистой оболочки носовой полости, от которого страдает до 30 % населения в Европе и 20 % в Российской Федерации [4]. Несмотря на то, что АР не является тяжелой патологией, он наносит значительный экономический ущерб (в Евросоюзе прямые затраты на борьбу с АР составляют 1–1,5 млрд евро в год), а у 40 % пациентов с АР впоследствии развивается более тяжелая инвалидизирующая патология – БА, смертность от которой составляет до 300 тыс. человек в год [5]. Глюкокортикоиды являются основой фармакотерапии при АР, однако существующих способов лечения недостаточно, о чем свидетельствует продолжающийся рост заболеваемости.

Поскольку глюкокортикоиды влияют на многие аспекты физиологии человека, нарушение регуляции их действия может привести к серьезным последствиям для здоровья. Как физиологическое, так и фармакологическое действие глюкокортикоидов опосредовано глюкокортикоидным рецептором (ГР), который кодируется геном *NR3C1*. ГР человека принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов и функционирует как лиганд-зависимый фактор транскрипции, который положительно или отрицательно регулирует экспрессию генов, реагирующих на глюкокортикоиды. ГР экспрессируется во всех ядерных клетках организма. На трансгенных животных было показано, что полный нокаут гена *Nr3c1* несовместим с жизнью. Мыши с дефицитом ГР умирали вскоре после рождения из-за дыхательной недостаточности [6]. Однако клеточная реакция на глюкокортикоиды не является однородной. Чувствительность к глюкокортикоидам различается у разных людей и в разных тканях одного и того же человека. Тканеспецифическая резистентность к глюкокортикоидам часто развивается при длительном воздействии глюкокортикоидов у пациентов с ревматоидным артритом, БА, болезнью Крона, язвенным колитом и остеоартритом. Напротив, гиперчувствительность к глюкокортикоидам наблюдается в некоторых тканях у пациентов с висцеральной резистентностью к инсулину, связанной с ожирением, сахарным диабетом II типа и эссенциальной гипертензией. Изменения чувствительности к глюкокортикоидам также наблюдаются в нормальной ткани во время ее развития и в клетке во время клеточного цикла. Более того, глюкокортикоиды избирательно убивают некоторые клетки, такие как остеобласты и тимоциты, но защищают другие клетки, такие как гепатоциты, от гибели [7]. Объяснением такого разнообразия действий глюкокортикоидов может быть наличие множества изоформ ГР. Полиморфизм гена *NR3C1*, сочетание альтернативного сплайсинга и альтернативной инициации транскрипции порождает несколько подтипов рецепторов с различными профилями экспрессии, функциональности и генной регуляции [8–11]. Следовательно, чувствительность к глюкокортикоидам и специфичность действия будут в значительной степени определяться конкретной изоформой ГР в определенной клетке.

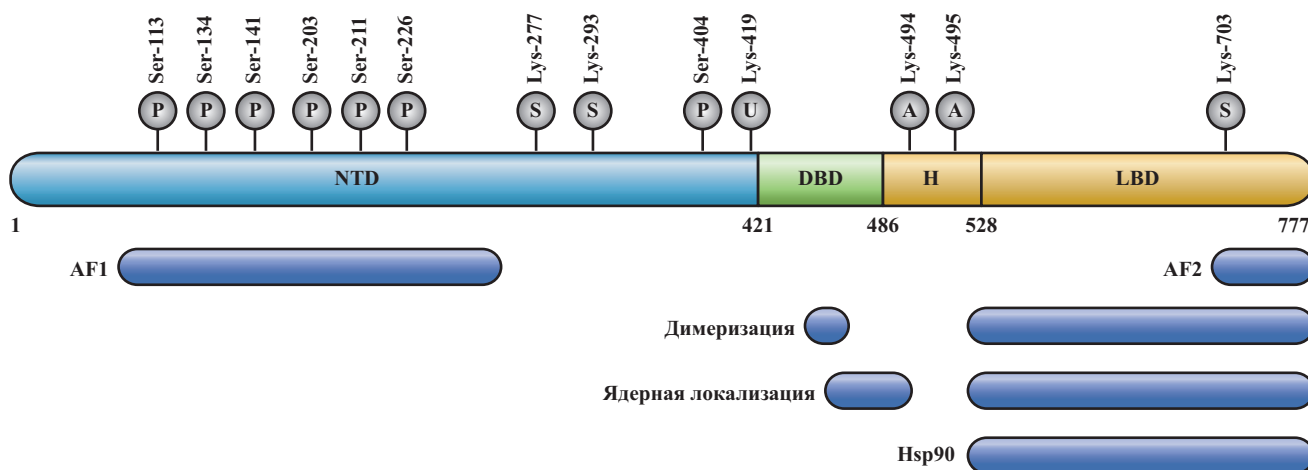
Определенную клиническую значимость имеет проблема резистентности к глюкокортикоидам при АР. В некоторых исследованиях сообщается, что в 30 % случаев клетки крови, выделенные от пациентов с АР, не реагируют на глюкокортикоиды. При этом часто устойчивость к этим препаратам коррелирует с активацией продукции провоспалительных цитокинов эпителиального происхождения ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) [12, 13]. Эти цитокины играют ключевую роль в патогенезе АР. Они продуцируются эпителиальными клетками респираторного тракта и индуцируют основные проявления патологии совместно с традиционными Th2-цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13) [14, 15]. Однако механизмы, благодаря которым данные цитокины формируют устойчивость к глюкокортикоидам, остаются неизвестными.

### Классический глюкокортикоидный рецептор и его изоформы

ГР экспрессируется во всех ядерных клетках организма и кодируется геном *NR3C1*, который расположен у человека на 5-й хромосоме (5q31–32) и включает 9 экзонов [16]. Белок ГР состоит из трех доменов (см. рисунок) [17]: N-концевой домен (N-terminal domain – NTD), который взаимодействует с корегуляторами и транскрипционным аппаратом; ДНК-связывающий домен (DBD – DNA-binding domain), который содержит 2 мотива цинковых пальцев, участвующих в геномных взаимодействиях; домен связывания лиганда с рецептором (LBD – ligand-binding domain), который содержит гидрофобный карман для связывания глюкокортикоидов. 2-й и 3-й домены разделены шарнирной областью белка, которая участвует в димеризации рецептора. Два сигнала ядерной локализации (NLS – nuclear localization signal), NLS1 и NLS2, расположены на стыке DBD и шарнирной области, а также внутри LBD, соответственно.

Рецептор имеет несколько изоформ, например ГР $\alpha$  и ГР $\beta$ , которые являются результатом альтернативного сплайсинга 9-го экзона. Эти варианты сплайсинга идентичны до 727-й аминокислоты, но различаются после нее. ГР $\alpha$  представляет собой лиганд-активируемый транскрипционный фактор, который в гормон-связанном состоянии модулирует экспрессию глюкокортикоид-чувствительных генов путем связывания со специфической последовательностью ДНК. С транскрипта, то есть молекулы мРНК ГР $\alpha$ , может осуществляться инициация трансляции с нескольких старт-кодонов, расположенных во 2-м экзоне *NR3C1*, что приводит к образованию 8 дополнительных изоформ ГР с укороченными N-концевыми доменами (ГР $\alpha$ -А, ГР $\alpha$ -В, ГР $\alpha$ -С1, ГР $\alpha$ -С2, ГР $\alpha$ -С3, ГР $\alpha$ -D1, ГР $\alpha$ -D2 и ГР $\alpha$ -D3) [18]. Они демонстрируют некоторые функциональные различия, например, изоформы ГР $\alpha$ -С повышают восприимчивость к апоптозу в культуре клеток, а ГР $\alpha$ -D приводят к относительной устойчивости к апоптозу в тех же условиях [10].

## ГР человека (NR3C1)



Схематическое изображение белка глюкокортикоидного рецептора человека (по [17] с изменениями)

Белок состоит из N-концевого домена (NTD), ДНК-связывающего домена (DBD), шарнирной области (H) и C-концевого лиганд-связывающего домена (LBD). Области белка, участвующие в трансаактивации (AF1 и AF2), димеризации, ядерной локализации и связывании Hsp90, показаны синим цветом. Сайты (номера аминокислот) для наиболее распространенных известных посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование (P), сумоилирование (S), убиквитинирование (U) и ацетилирование (A), указаны на схеме.

Изоформа ГР $\beta$  не связывается с глюкокортикоидами и является транскрипционно неактивной, потому что она лишена 12-й  $\alpha$ -спирали LBD, которая необходима для формирования гидрофобного кармана; тем самым изменяются взаимодействия кофакторов [19, 20]. С.М. Vamberger и соавт. [21] продемонстрировали, что ГР $\beta$  не ингибирует эффекты активированного гормонами ГР $\alpha$  на глюкокортикоид-чувствительный репортерный ген независимо от концентрации. Ингибирующий эффект, по-видимому, обусловлен конкуренцией за целевые сайты ГР. Поскольку экспрессия мРНК ГР $\beta$  обнаружена во многих тканях человека, ГР $\beta$  может быть физиологически и патофизиологически значимым эндогенным ингибитором действия глюкокортикоидов и может участвовать в определении чувствительности тканей к глюкокортикоидам [22, 23]. Из ГР $\beta$  также могут генерироваться альтернативные трансляционные изоформы. Также было продемонстрировано, что ГР $\beta$  имеет уникальный репертуар регуляции транскрипции, причем он разделяет некоторые регуляторные функции с ГР $\alpha$  (например, подавление ИЛ-5 и ИЛ-13 путем привлечения гистондеацетилазы к их промоторам) [24–26].

Изоформа ГР $\gamma$  впервые была обнаружена в линиях раковых клеток, и повышение уровня этого белка в этих тканях связано с устойчивостью к глюкокортикоидам. Эта изоформа является результатом альтернативного сплайсинга интрона между 3-м и 4-м экзонами, что приводит к добавлению одного остатка аргинина между ДНК-связывающими мотивами цинковых пальцев [27]. Эта вставка расположена близко к NLS1 и в отсутствие лиганда ГР $\gamma$  демонстрирует преимущественно цитоплазматическую локализацию, в отличие от ГР $\alpha$ ; при этом ядерный импорт в ответ на дексаметазон происходит медленнее, что коррелирует с отсроченным нача-

лом трансаактивации. Интересно, что существует разновидность ГР $\gamma$ , которая локализована близко к клеточной мембране, особенно вокруг мембранных складок. Эта изоформа может быть мембранным ГР [28]. мРНК ГР $\gamma$  обычно составляет около 3,8–8,7 % от общей мРНК ГР [29, 30]. До 40 % от общей мРНК ГР было обнаружено в мононуклеарных клетках периферической крови (МНПК) пациентов с глюкокортикоид-резистентным рассеянным склерозом [31]. Кроме того, уровень мРНК ГР $\gamma$  повышен в МНПК пациентов с глюкокортикоид-резистентной иммунной тромбоцитопенической пурпурой [32].

Изоформа ГР-А была впервые описана в резистентной линии клеток множественной миеломы и образуется посредством альтернативного сплайсинга 3'-сайта 4-го экзона с 5'-сайтом в 8-м экзоне. Отсутствие экзонов 5–7 приводит к образованию рецептора массой 65 кДа, который лишен N-концевой части LBD, включая сигнал ядерной локализации и AF2 [33]. Физиологическая активность этой изоформы подтверждена на сегодняшний день только в плаценте [34]. Однако изоформа 67 кДа, которая может представлять собой ГР-А, была преобладающей изоформой, экспрессируемой в слизистой оболочке носа здоровых добровольцев и полипах у пациентов с хроническим риносинуситом [35], а также была обнаружена в дорсолатеральной префронтальной коре головного мозга человека в более высоких концентрациях, чем ГР $\alpha$ -А [36]. Однако никаких изменений экспрессии ГР-А не замечено в гиппокампе или префронтальной коре головного мозга у мышей, подвергшихся хроническому непредсказуемому стрессу, в отличие от других изоформ [36].

Изоформа ГР-Р образуется при отмене сплайсинга между 7-м и 8-м экзонами с включением начального

сегмента промежуточного интрона [33]. Полученный рецептор лишен С-концевой части LBD, включая сигнал димеризации и AF2, что приводит к образованию белка массой 74 кДа, который не может связывать лиганд [37]. Впоследствии было показано, что мРНК ГР-Р присутствует в МНПК, где составляет от 4 до 24 % от общего количества мРНК ГР и коррелирует с общим количеством ГР на клетку [38, 39].

Хотя точная физиологическая роль отдельных изоформ ГР до сих пор не ясна, исследования показали, что каждая изоформа демонстрирует различную клеточную локализацию, транскрипционную активность и тканеспецифичные паттерны экспрессии генов, что частично объясняет клеточно- и тканеспецифичные эффекты глюкокортикоидов [40, 41].

### Полиморфные варианты гена *NR3C1*

На сегодняшний день в гене *NR3C1* зарегистрировано в общей сложности более 3000 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), большинство из них не являются синонимичными, и, хотя основная часть их описана в экзонах (в основном влияющих на NTD), чаще всего они встречаются в интронах [42–44]. Некоторые полиморфизмы функционально значимы. TthIII-1 (rs10052957), ER22/23EK (rs6189 и rs6190), N363S (rs6195), Bcl1 (rs41423247) и GR-9 $\beta$  (rs6198) связаны с изменениями чувствительности к глюкокортикоидам, измененным уровнем кортизола, различиями в метаболических параметрах, аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [45, 46].

Два связанных полиморфизма в 22-м и 23-м кодонах гена *NR3C1* приводят к последовательным аминокислотным заменам: E на R в 22-м кодоне и R на K в 23-м кодоне – это полиморфизм ER22/23EK (rs6189 + rs6190) (иногда называемый R23K), он влияет на чувствительность ГР [43]. Носители этого SNP демонстрируют нарушенное подавление продукции кортизола дексаметазоном, что было связано с более низким уровнем инсулина натощак и холестерина липопротеинов низкой плотности, повышенной чувствительностью к инсулину, более низким уровнем С-реактивного белка, более высокой мышечной массой (только у мужчин), более высоким ростом, более низким риском деменции и увеличением продолжительности жизни [41]. Эти результаты клинических исследований согласуются с устойчивостью к трансактивационным эффектам ГР, в то время как не было обнаружено надежной связи с аутоиммунными или воспалительными заболеваниями (за исключением одного исследования при рассеянном склерозе) [47]. Полиморфизм ER22/23EK приводит к значительному снижению трансактивирующей способности ГР в лимфоцитах периферической крови носителей этого полиморфизма (гомозиготные:  $-48 \pm 6\%$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 1$ ; гетерозиготные:  $-21 \pm 4\%$ ,  $p = 0,08$ ,  $n = 3$ ) [48]. Фактически носители ER22/23EK могут подвергаться риску иммуносупрессии вследствие более высоких уровней циркулирующего кортизола, вызывающих ингибирование NF- $\kappa$ B, о чем свидетельствуют более высокие показатели

присутствия *Staphylococcus aureus* [49]. При этом значимых различий в распределении аллелей и генотипов по полиморфизму ER22/23EK гена *NR3C1* у пациентов с БА и практически здоровых лиц не выявлено. Кроме того, не обнаружено статистически значимой ассоциации с риском БА ни в одной из моделей наследования [50]. Наоборот, выявлена протективная роль полиморфизма ER22/23EK гена *NR3C1* при развитии астмы в доминантной и аддитивной моделях наследования [51].

Полиморфизм N363S является точечной мутацией в 363-м кодоне 2-го экзона и приводит к замене остатка аспарагина (N) на остаток серина (S) [47]. ГР дикого типа и N363S демонстрируют различия в регуляции экспрессии генов, включая уникальные профили активации/репрессии на базовом уровне и в ответ на дексаметазон. В частности, N363S обуславливает дисрегуляцию генов, участвующих в передаче сигналов инсулина и провоспалительных медиаторов [52, 53]. Клинически эти различия выражаются в повышенной чувствительности к глюкокортикоидам, при этом у носителей SNP наблюдалось большее снижение уровня кортизола и большее увеличение уровня инсулина в сыворотке в ответ на применение дексаметазона (0,25 мг) [54]. Это было связано с повышением индекса массы тела (ИМТ) [54–56], соотношения объема талии и бедер [57], уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов [58, 59] и риском ишемической болезни сердца [59]. В большом когортном исследовании в Нидерландах было показано, что носительство N363S было ассоциировано с повышенным риском метаболического синдрома у лиц в возрасте  $\leq 47$  лет, особенно у мужчин [60]. Кроме того, у девочек с врожденной гиперплазией надпочечников сопутствующая гетерозиготность по N363S была связана с более легкой генитальной вирилизацией при рождении, предположительно из-за сниженной продукции андрогенов, стимулированной адренкортикотропным гормоном (АКТГ) в утробе матери [61]. Подобно ER22/23EK, без различий в ингибировании NF- $\kappa$ B, не наблюдается связи с частотой или тяжестью аутоиммунных или воспалительных заболеваний [41, 47]. Наличие SNP N363S достоверно ( $p = 0,0119$ ) коррелировало с уровнем экспрессии мРНК ТФР $\beta$ 1. Причем наличие генотипа AA (гомозигота) SNP N363S коррелирует с самым высоким уровнем экспрессии мРНК ТФР $\beta$ 1, тогда как генотип AG (гетерозигота) ассоциирован с самым низким уровнем. Достоверное повышение уровня экспрессии мРНК ТФР $\beta$ 1 приводило к усилению воспаления при астме [62]. Было показано, что полиморфизм N363S в значительной степени связан с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам *in vivo* и восприимчивостью к развитию умеренной или тяжелой формы неконтролируемой БА в польской популяции [63].

Полиморфизм Bcl1 представляет собой замену цистеина (C) на глицин (G) во 2-м интроне гена *NR3C1* на 646 паре оснований ниже относительно 3'-конца 2-го экзона [43]. Молекулярный механизм, посредством которого полиморфизм Bcl1 оказывает свое дейст-

вие, неизвестен. Однако известно, что он связан с более высоким ИМТ, более высоким соотношением объема талии к объему бедер, более низкой мышечной массой, более высоким уровнем инсулина и гипертонией. Кроме того, носители этого SNP с болезнью Крона имели лучший ответ на терапию глюкокортикоидами и с меньшей вероятностью нуждались в дополнительных курсах лечения. В связи с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам, пациенты-носители полиморфизма Bcl1, получающие глюкокортикоидную терапию, демонстрируют более высокий риск развития плоскоклеточного рака по сравнению с носителями, что согласуется с известным онкогенным потенциалом иммуносупрессии [47]. V.V. Kmyta и соавт. показали, что, хотя частота генотипа полиморфизма Bcl1 существенно не отличалась между людьми с ожирением или без него, у пациентов с астмой, страдающих ожирением, наблюдались значительные аллельные вариации Bcl1 по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, гомозиготы по аллелю G имеют более высокие значения ИМТ [64]. Эти наблюдения согласуются с исследованием M. Morales и соавт., которые показали, что не наблюдается существенных различий в полиморфизме Bcl1 (гомозигота GG, гетерозигота GC и гомозигота CC) среди дошкольников с рецидивирующими эпизодами хрипов, имеющих положительный индекс прогнозирования астмы (asthma predictive index – API), и тех, у кого API был отрицательным [65]. У гетерозигот (GC) Bcl1 были обнаружены более высокие уровни кортизола. SNP Bcl1 (GC) демонстрировал обратную связь с подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у детей с БА, принимающих глюкокортикоиды [ОШ = 0,27 (95% ДИ 0,08–0,91),  $p = 0,028$ ]. Генотип CC связан с самыми высокими уровнями АКГТ. Таким образом, генотип CC вполне может быть маркером защиты ГГНС, что позволит принимать персонализированные решения о лечении при астме [66]. При разделении групп пациентов с БА и группы сравнения по полу обнаружена ассоциация генотипа Bcl1 (CG) со значительным снижением показателей жизненной емкости легких и пиковой скорости выдоха ( $p = 0,004$ , ОШ = 3,41, 95% ДИ 1,45–8,06;  $p = 0,02$ ; ОШ = 2,31; 95% ДИ 1,12–4,73 соответственно) у женщин [67]. Было показано, что хроническая обструктивная болезнь легких не связана с полиморфизмами N363S, Bcl1 и ER22/23ЕК [68]. Также было продемонстрировано, что распределение аллелей и генотипов Bcl1-полиморфизма гена GP не отличается в группах детей с БА различной степени тяжести и в группе сравнения [69].

TthIII-1 представляет собой полиморфизм длины рестрикционного фрагмента, вызванный заменой цистеина (C) на треонин (T) на 3807 п.н. выше стартовой точки мРНК GP [47]. Статистически значимое различие наблюдалось в распределении генотипов по полиморфизму TthIII-1 гена NR3C1 у пациентов с астмой и здоровых лиц. Риск БА был в 2,69 раза выше у пациентов, гомозиготных по минорному аллелю, по сравнению с носителями мажорного аллеля [50]. SNP

TthIII-1 достоверно ( $p = 0,0115$ ) коррелировал с уровнем экспрессии мРНК TФРβ1. При этом генотип AA TthIII-1 коррелировал с самым высоким уровнем экспрессии мРНК TФРβ1, тогда как генотип GG коррелировал с самым низким ее уровнем. Повышение уровня TФРβ1 приводит к потере контроля астмы у пациентов, получающих лечение глюкокортикоидами [62]. Статистически значимая корреляция между наличием полиморфизма TthIII-1 гена NR3C1 и риском раннего начала БА была показана в доминантной и сверхдоминантной моделях [51]. Однако полиморфизм TthIII-1 частично связан с полиморфизмом ER22/23ЕК, причем все носители последнего несут минорный аллель TthIII-1. У этих людей чувствительность к глюкокортикоидам, по-видимому, была снижена, что было измерено с помощью низкодозового супрессивного теста с дексаметазоном (low dose dexamethasone suppression test, LDDST). Напротив, у носителей аллеля варианта TthIII-1 без полиморфизма ER22/23ЕК чувствительность к глюкокортикоидам не изменилась, что позволяет предположить, что полиморфизм TthIII-1 сам по себе может быть нефункциональным [70].

Замена аланина (A) на глицин (G) в 3'-нетранслируемой области 9β-экзона, известная как полиморфизм GR-9β, по-видимому, увеличивает стабильность мРНК GPβ, что приводит к повышению экспрессии этой изоформы. GPβ образуется в результате альтернативного сплайсинга гена NR3C1. Изоформа GPβ находится в ядре клеток, не связывает глюкокортикоиды и не активирует транскрипцию генов-мишеней. Она функционирует как доминантно-негативный ингибитор активной изоформы GPα [47]. Это приводит к снижению трансрепрессивной функции рецептора, необходимой для противовоспалительного действия глюкокортикоидов, сохраняя при этом его трансактивирующую способность. Поскольку иммуносупрессивные эффекты GP преимущественно опосредованы трансрепрессивной функцией, неудивительно, что этот SNP связан с повышением уровня ИЛ-6 и С-реактивного белка, глюкокортикоидной зависимостью при детском нефротическом синдроме и повышением риска аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит [41]. Для исследования влияния полиморфизма GR-9β на чувствительность к глюкокортикоидам был проведен скрининговый тест подавления низкой дозы дексаметазона (LDDST) у 187 жителей Нидерландов в возрасте старше 55 лет. Не было обнаружено существенных различий между носителями GR-9β и пациентами без этого полиморфизма относительно LDDST, ИМТ, чувствительности к инсулину, общего холестерина, а также уровня холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности [71]. Таким образом, полиморфизм GR-9β играет важную роль в иммунных клетках, а влияние полиморфизма GR-9β может быть ограничено тканями с высоким уровнем варианта GPβ. Высокие уровни изоформы GPβ обнаружены в иммунных клетках. В других клетках

ГРβ не был обнаружен, поэтому влияние полиморфизма GR-9β на другие ткани и клетки, кроме иммунных клеток, может быть ограничено [47].

Экспериментальные исследования на мышах с точечной мутацией A465T в ДНК-связывающем домене ГР, которая расположена дистальнее D-box, выявили, что ослабленная димеризация рецептора приводит к избирательному нарушению иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов в различных физиологических условиях [72]. С использованием метода ChIP-Seq показано, что в печени и макрофагах экспериментальных мышей, а также в клетках U-2 OS с эквивалентной мутацией в ГРα человека, мономерные формы ГР демонстрируют избирательное связывание с полусайтами элементов, чувствительных к глюкокортикоидам (glucocorticoid response element, GRE), и дифференциальную регуляцию генов-мишеней, причем часть этих генов сохраняет способность активироваться изоформой ГРα [73, 74]. Точечная мутация, описанная в этой области (R477H) у человека, проявляет генерализованную резистентность к глюкокортикоидам и аналогичным образом нарушает способность ГР взаимодействовать с каноническими GRE (предположительно, отчасти за счет нарушения димеризации), но сохраняет сродство к лиганду, связывание с коактиватором и способность трансрепрессировать NF-κB [41, 75–77].

Три полиморфизма: I559N, D641V и V729I, которые расположены в 5, 7 и 9-м экзонах ГР соответственно, были идентифицированы как дополнительные причины глюкокортикоидной резистентности при заболеваниях, отличных от БА [78]. Все три эти SNP нарушают транскрипцию генов, снижают трансактивацию ГР или сродство к лиганду и, таким образом, снижают чувствительность к глюкокортикоидам, что приводит к частичной или полной резистентности.

Вариант ГР D641V является результатом обмена аденозина на тимидин, заменяя аспарагиновую кислоту (D) на валин (V). В китайской популяции наличие варианта ГР D641V коррелирует с резистентностью к глюкокортикоидам у пациентов с астмой. Причем аллель T варианта ГР D641V отвечает за сниженную аффинность связывания лиганда и, следовательно, может создавать состояние, которое приводит к плохому ответу на глюкокортикоиды или резистентность к ним у пациентов с астмой [78].

Вариант ГР I559N вызван заменой тимидина на аденозин, что приводит к замене изолейцина (I) на аспарагин (N). Однонуклеотидный полиморфизм I559N может играть важную роль в развитии БА и изменении чувствительности к глюкокортикоидам при тяжелой БА. Полиморфизм I559N демонстрирует аномальное взаимодействие с коактиватором, взаимодействующим с ГР *in vitro* [79]. Однако корреляции между полиморфными вариантами I559N гена *NR3C1* в группе пациентов и группе сравнения в польской популяции не выявлено ( $p > 0,05$ ). Корреляции между фенотипом тяжести тече-

ния астмы и степенью контроля заболевания для полиморфизма I559N в анализируемых популяциях также не выявлено [63].

Вариант ГР V729I обусловлен заменой в 9-м экзоне гуанозина на аденин, что приводит к замене валина (V) на изолейцин (I). Вариант V729I был связан с резистентностью к глюкокортикоидам у латиноамериканского мальчика и показал сниженное сродство к <sup>3</sup>H-дексаметазону в клетках COS-1, что привело к 4–12-кратному снижению активности ГР [80].

Данные функционального анализа для нескольких новых вариантов SNP показывают, что уникальный профиль ГР человека влияет на восприимчивость к стрессу и лечению глюкокортикоидами. Было показано, что изоформа, содержащая SNP A829G (NM\_000176.2: c.829A>G, p.Lys277Glu), в экспериментах *in vitro* приводит к трансактивационному потенциалу, который меняется в зависимости от типа лечения и дозировки глюкокортикоидов [81]. Аналогично, изоформы SNP T1463C (NM\_000176.2: c.1463T>C, p.Leu488Pro) и SNP A2297G (NM\_000176.2: c.2297A>G, p.Asn766Ser) показали низкую базовую активность, но при этом продемонстрировали гиперактивный ответ относительно ГРα при лечении глюкокортикоидами. Интересно, что, в то время как изоформа T1463C была гиперактивна при лечении гидрокортизоном, метилпреднизолоном и дексаметазоном, изоформа A2297G показала усиленный ответ только при лечении гидрокортизоном [82]. Хотя некоторые варианты ГР сами по себе недостаточны для того, чтобы вызвать ответ на глюкокортикоиды, их присутствие в сочетании с другими вариациями может давать синергический эффект, как было показано с вышеупомянутым SNP A2297G, который первоначально был обнаружен в сочетании с A214G (NM\_000176.2: c.214A>G, p.Asn72Asp) и T962C (NM\_000176.2: c.962T>C, p.Val321Ala). Отдельные варианты SNP, содержащие либо SNP A214G, либо SNP T962C, имели небольшую или нулевую базовую активность по сравнению с ГРα; однако в сочетании с гиперактивным SNP A2297G многовариантная изоформа имела большую активность, чем любая из отдельных SNP [83]. Хотя для многих других изоформ функциональная характеристика еще необходима, первичные результаты иллюстрируют, как эти изоформы могут изменять чувствительность к глюкокортикоидам в зависимости от типа, дозы и комбинации вариантов.

У пациентов с трудно поддающимся лечению риносинуситом было обнаружено 8 однонуклеотидных полиморфизмов. Среди них 3 SNP (rs6194, rs258751, rs6196) имеют генетическую связь непосредственно с этим заболеванием. Rs6196 представляет собой синонимичный полиморфизм T>C (AAT на AAC, синонимичные кодоны, кодируют аспарагин). Rs258751 представляет собой синонимичный полиморфизм G>A (CGT на CAT, синонимичные кодоны, кодируют пролин). Rs6194 представляет собой синонимичный полиморфизм C>T (CAC на CAT, синонимичные кодоны, кодируют гистидин). Между этими тремя SNP наблюдается сильное

неравновесное сцепление. Среди них гаплотип С–А–Т может быть связан с трудно поддающимся лечению риносинуситом за счет развития резистентности к глюкокортикоидам, а гаплотип Т–G–С может быть защитным фактором против трудно поддающегося лечению риносинусита [84]. Это согласуется с более ранними исследованиями, где сообщалось о сильной ассоциации между rs10052957, rs258751 и rs6196, которая была значительно связана с резистентностью к глюкокортикоидам у пациентов с первичным нефротическим синдромом [85].

## Заключение

Препараты на основе глюкокортикоидов являются основой противовоспалительной терапии при лечении аллергических заболеваний, включая АР и БА. Однако часть пациентов не реагирует на терапию этими препаратами, что создает серьезную клиническую проблему. Полиморфизм гена *NR3C1*, кодирующего ГР, представляет собой один из ключевых механизмов формирования резистентности к глюкокортикоидам.

Учитывая высокую распространенность АР (до 30 % населения в Европе и 20 % в Российской Федерации) и его значительное экономическое бремя (1–1,5 млрд евро в год в странах ЕС), а также риск развития БА

у 40 % пациентов с АР, понимание генетических основ резистентности к глюкокортикоидам приобретает особую актуальность. Патологические полиморфизмы *NR3C1* обнаруживаются в популяциях с различной частотой. Количество полиморфизмов ГР, связанных с различными заболеваниями, растет с каждым годом.

Современные данные указывают на важную роль провоспалительных цитокинов эпителиального происхождения ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в формировании резистентности к глюкокортикоидам при АР. Эти цитокины могут взаимодействовать с полиморфными вариантами ГР, модулируя чувствительность клеток к терапии. Дальнейшие исследования взаимосвязи между генетическими вариантами *NR3C1* и активностью цитокинов ИЛ-25, ИЛ-33, TSLP могут привести к разработке персонализированных подходов к терапии АР.

Распознавание полиморфизмов, влияющих на рецепторы, особенно тех, которые влияют на чувствительность к глюкокортикоидам, может быть очень эффективным для понимания патофизиологии АР и разработки новых способов преодоления резистентности к терапии. Комплексный подход, учитывающий как генетические факторы (полиморфизмы *NR3C1*), так и механизмы, опосредованные цитокинами (ИЛ-25, ИЛ-33, TSLP), открывает перспективы для создания новых стратегий профилактики и контроля данного заболевания.

## Литература

- Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353 (16): 1711–23. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra050541>
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Генетические аспекты прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии атопической бронхиальной астмы у детей. *Фарматека*. 2016; 14: 14–9.
- Miner J.N., Hong M.H., Negro-Vilar A. New and improved glucocorticoid receptor ligands. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2005; 14 (12): 1527–45. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543784.14.12.1527>
- Шиловский И.П., Тимотиевич Е.Д., Каганова М.М., Пасихов Г.Б., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г., Гудима Г.О., Хаитов М.Р. Роль триады цитокинов, продуцируемых респираторным эпителием, в патогенезе аллергического ринита. *Иммунология*. 2024; 45: 245–55. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-2-245-255>
- Dierick B.J.H., van der Molen T., Flokstra-de Blok B.M.J., Muraro A., Postma M.J., Kocks J.W.H., van Boven J.F.M. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2020; 20 (5): 437–53. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1819793>
- Cole T.J., Blendy J.A., Monaghan A.P., Kriegelstein K., Schmid W., Aguzzi A., Fantuzzi G., Hummler E., Unsicker K., Schütz G. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes Dev.* 1995; 9 (13): 1608–21. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.9.13.1608>
- Oakley R.H., Cidlowski J.A. The glucocorticoid receptor. *Nuclear receptors*. Dordrecht: Springer Netherlands. 2010; 1: 63–89. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-90-481-3303-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-90-481-3303-1_4)
- Lu N.Z., Cidlowski J.A. Translational regulatory mechanisms generate N-terminal glucocorticoid receptor isoforms with unique transcriptional target genes. *Mol. Cell*. 2005; 18 (3): 331–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.03.025>
- Lu N.Z., Cidlowski J.A. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol.* 2006; 16 (6): 301–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2006.04.005>
- Lu N.Z., Collins J.B., Grissom S.F., Cidlowski J.A. Selective regulation of bone cell apoptosis by translational isoforms of the glucocorticoid receptor. *Mol. Cell Biol.* 2007; 27 (20): 7143–60. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00253-07>
- Huang H., Wang W. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance. *European Journal of Clinical Investigation*. 2023; 53 (2): e13901. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13901>
- Шиловский И.П., Ерошкина Д.В., Бабахин А.А., Хаитов М.Р. Антицитокиновая терапия бронхиальной астмы. Молекулярная биология. 2017; 51: 3–17. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898416060197>
- Порошина А.С., Шершакова Н.Н., Шиловский И.П., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Гудима Г.О., Хаитов М.Р. Роль ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности. *Иммунология*. 2023; 44: 500–10. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510>
- Broide D.H. Allergic rhinitis: Pathophysiology. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31 (5): 370–4. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3388>
- Kaganova M.M., Shilovskiy I.P., Kovchina V.I., Timotievich E.D., Rusak T.E., Nikolskii A.A., Yumashev K.V., Pasikhov G.B., Vinogradova K.V., Gurskii D.A., Popova M.V., Brylina V.E., Khaitov M.R. Suppression of IL5 and IL13 gene expression by synthetic siRNA molecules reduces nasal hyperreactivity and inflammation in a murine model of allergic rhinitis. *Biochemistry (Moscow)*. 2025; 90: 476–92. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297924602946>
- Motavalli R., Majidi T., Pourlak T., Abediazar S., Shoja M.M., Zununi Vahed S., Etemadi J. The clinical significance of the glucocorticoid receptors: Genetics and epigenetics. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2021; 213: 105952. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105952>
- Cruz-Topete D., Cidlowski J.A. Glucocorticoids: Molecular mechanisms of action. *Immunopharmacology and Inflammation*. Cham: Springer International Publishing. 2018; 1: 249–66. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-77658-3\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-77658-3_11)
- Nicolaides N.C. The Human glucocorticoid receptor beta: From molecular mechanisms to clinical implications. *Endocrinology*. 2022; 163 (11): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo.cr/bqac150>
- Min J., Perera L., Krahn J.M., Jewell C.M., Moon A.F., Cidlowski J.A., Pedersen L.C. Probing dominant negative behavior of glucocorticoid receptor. *Mol. Cell Biol.* 2007; 27 (20): 7143–60. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00253-07>

corticoid receptor  $\beta$  through a hybrid structural and biochemical approach. *Mol. Cell Biol.* 2018; 38 (8): e00453–17. DOI: [https://doi.org/10.1128/](https://doi.org/10.1128/MCB.00453-17)

20. Bledsoe R.K., Montana V.G., Stanley T.B., Delves C.J., Apolito C.J., McKee D.D., Conlser T.G., Parks D.J., Stewart E.L., Willson T.M., Lambert M.H., Moore J.T., Pearce K.H., Xu H.E. Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. *Cell.* 2002; 110 (1): 93–105. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00817-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6)

21. Bamberger C.M., Bamberger A.M., de Castro M., Chrousos G.P. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 (6): 2435–41. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI117943>

22. Charmandari E., Chrousos G.P., Ichijo T., Bhattacharyya N., Vottero A., Souvatzoglou E., Kino T. The human Glucocorticoid Receptor (hGR)  $\beta$  isoform suppresses the transcriptional activity of hGR $\alpha$  by interfering with formation of active coactivator complexes. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19 (1): 52–64. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2004-0112>

23. Паршина В.А., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Шиловский И.П., Шершакова Н.Н., Хаитов М.Р. Роль глюкокортикоидного рецептора бета в развитии резистентности к глюкокортикоидам. *Российский Аллергологический Журнал.* 2024; 21 (3): 382–94. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16959>

24. Kino T., Manoli I., Kelkar S., Wang Y., Su Y.A., Chrousos G.P. Glucocorticoid receptor (GR)  $\beta$  has intrinsic, GR $\alpha$ -independent transcriptional activity. *Biochem. Res Commun.* 2009; 381 (4): 671–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.110>

25. Kelly A., Bowen H., Jee Y.-K., Mahfiche N., Soh C., Lee T., Hawrylowicz C., Lavender P. The glucocorticoid receptor  $\beta$  isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (1): 203–208.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.010>

26. He B., Cruz-Topete D., Oakley R.H., Xiao X., Cidlowski J.A. Human glucocorticoid receptor  $\beta$  regulates gluconeogenesis and inflammation in mouse liver. *Mol. Cell Biol.* 2016; 36 (5): 714–30. DOI: [https://doi.org/10.1128/](https://doi.org/10.1128/MCB.00908-15)

27. Kasai Y. Two naturally-occurring isoforms and their expression of a glucocorticoid receptor gene from an androgen-dependent mouse tumor. *FEBS Lett.* 1990; 274 (1–2): 99–102. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)81339-P](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)81339-P)

28. Morgan D.J., Poolman T.M., Williamson A.J.K., Wang Z., Clark N.R., Ma'ayan A., Whetton A.D., Brass A., Matthews L.C., Ray D.W. Glucocorticoid receptor isoforms direct distinct mitochondrial programs to regulate ATP production. *Sci. Rep.* 2016; 6 (1): 26419. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep26419>

29. Rivers C., Levy A., Hancock J., Lightman S., Norman M. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84 (11): 4283–6. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6235>

30. Beger C., Gerdes K., Lauten M., Tissing W.J.E., Fernandez-Munoz I., Schrappe M., Welte K. Expression and structural analysis of glucocorticoid receptor isoform gamma in human leukaemia cells using an isoform-specific real-time polymerase chain reaction approach. *Br. J. Haematol.* 2003; 122 (2): 245–52. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04426.x>

31. Matysiak M., Makosa B., Walczak A., Selmaj K. Patients with multiple sclerosis resisted to glucocorticoid therapy: abnormal expression of heat-shock protein 90 in glucocorticoid receptor complex. *Multiple Sclerosis Journal.* 2008; 14 (7): 919–26. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458508090666>

32. Liang Y., Song M.M., Liu S.Y., Ma L.L. Relationship between expression of glucocorticoid receptor isoforms and glucocorticoid resistance in immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2016; 21 (7): 440–6. DOI: <https://doi.org/10.1080/10245332.2015.1102371>

33. Moalli P.A., Pillay S., Krett N.L., Rosen S.T. Alternatively spliced glucocorticoid receptor messenger RNAs in glucocorticoid-resistant human multiple myeloma cells. *Cancer Res.* 1993; 53 (17): 3877–9. PMID: 8358712

34. Saif Z., Hodyl N.A., Hobbs E., Tuck A.R., Butler M.S., Osei-Kumah A., Clifton V.L. The human placenta expresses multiple glucocorticoid receptor isoforms that are altered by fetal sex, growth restriction and maternal asthma. *Placenta.* 2014; 35 (4): 260–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.012>

35. Shao S., Wang Y., Zhao Y., Xu Y., Wang T., Du K., Bao S., Wang X., Zhang L. Identification of multiple isoforms of glucocorticoid receptor in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J. Otolaryngol – Head & Neck Surg.* 2022; 51 (1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40463-022-00561-1>

36. Sinclair D., Webster M.J., Wong J., Weickert C.S. Dynamic molecular and anatomical changes in the glucocorticoid receptor in human cortical development. *Mol. Psychiatry.* 2011; 16 (5): 504–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2010.28>

37. Gaitan D., DeBold C.R., Turney M.K., Zhou P., Orth D.N., Kovacs W.J. Glucocorticoid receptor structure and function in an adrenocorticotropin-secreting small cell lung cancer. *Mol. Endocrinol.* 1995; 9 (9): 1193–201. DOI: <https://doi.org/10.1210/mend.9.9.7491111>

38. Hagendorf A., Koper J.W., de Jong F.H., Brinkmann A.O., Lamberts S.W.J., Feelders R.A. Expression of the human glucocorticoid receptor splice variants  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$  in peripheral blood mononuclear leukocytes in healthy controls and in patients with hyper- and hypocortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (11): 6237–43. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1042>

39. Russcher H., Dalm V.A.S.H., de Jong F.H., Brinkmann A.O., Hofland L.J., Lamberts S.W.J., Koper J.W. Associations between promoter usage and alternative splicing of the glucocorticoid receptor gene. *J. Mol. Endocrinol.* 2007; 38 (1): 91–8. DOI: <https://doi.org/10.1677/jme.1.02117>

40. Kadmiel M., Cidlowski J.A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013; 34 (9): 518–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003>

41. Lockett J., Inder W.J., Clifton V.L. The glucocorticoid receptor: Isoforms, functions, and contribution to glucocorticoid sensitivity. *Endocr. Rev.* 2024; 45 (4): 593–624. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnae008>

42. Leventhal S.M., Lim D., Green T.L., Cantrell A.E., Cho K., Greenhalgh D.G. Uncovering a multitude of human glucocorticoid receptor variants: an expansive survey of a single gene. *BMC Genet.* 2019; 20 (1): 16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12863-019-0718-z>

43. Koper J.W., van Rossum E.F.C., van den Akker E.L.T. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease. *Steroids.* 2014; 92: 62–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.07.015>

44. DeRijk R.H., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 81 (2): 103–22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00062-6](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00062-6)

45. Бровкина С.С., Джериева И.С., Волкова Н.И., Шкураг Т.П., Гончарова З.А., Машкина Е.В., Решетников И.Б. Ассоциация структуры глюкокортикоидного рецептора и полиморфных вариантов гена NR3C1 с метаболическими нарушениями. *Проблемы эндокринологии.* 2023; 69: 50–8. DOI: <https://doi.org/10.14341/prob13160>

46. Сейтак А.А., Акпарова А.Ю., Берсимбай Р.И. Роль полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора в предрасположенности к бронхальной астме. *Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.* 2012; 6: 228–34.

47. Manenshijn L., van den Akker E.L.T., Lamberts S.W.J., van Rossum E.F.C. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1179 (1): 179–98. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05013.x>

48. Russcher H., Smit P., van den Akker E.L.T., van Rossum E.F.C., Brinkmann A.O., de Jong F.H., Lamberts S.W.J., Koper J.W. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (10): 5804–10. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0646>

49. van den Akker E.L.T., Nouwen J.L., Melles D.C., van Rossum E.F.C., Koper J.W., Uitterlinden A.G., Hofman A., Verbrugh H.A., Pols H.A., Lamberts S.W.J., van Belkum A. Staphylococcus aureus nasal carriage is associated with glucocorticoid receptor gene polymorphisms. *J. Infect. Dis.* 2006; 194 (6): 814–8. DOI: <https://doi.org/10.1086/506367>

50. Kachkovska V.V. ER22/23EK and TTH1111 polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. *Polski Merkuriusz Lekarski.* 2023; 51 (4): 398–402. DOI: <https://doi.org/10.36740/Merkur202304115>

51. Kachkovska V., Kovchun A., Kovchun V., Klisch I., Marchuk O., Dudchenko I., Prystupa L. ER22/23EK and Tth1111 polymorphisms

in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. *Georgian Med News*. 2023; 1: 94–7.

52. Jewell C.M., Cidlowski J.A. Molecular evidence for a link between the N363S glucocorticoid receptor polymorphism and altered gene expression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (8): 3268–77. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0642>

53. Jewell C.M., Katen K.S., Barber L.M., Cannon C., Garantziotis S., Cidlowski J.A. Healthy glucocorticoid receptor N363S carriers dysregulate gene expression associated with metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016; 311 (4): E741–8. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00105.2016>

54. Huizenga N.A.T.M., Koper J.W., de Lange P., Pols H.A.P., Stolk R.P., Burger H., Grobbee D.E., Brinkmann A.O., de Jong F.H., Lamberts S.W.J. A Polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids *in vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (1): 144–51. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4490>

55. Di Blasio A.M., Van Rossum E.F.C., Maestrini S., Berselli M.E., Tagliaferri M., Podestà F., Koper J.W., Liuzzi A., Lamberts S.W.J. The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59 (1): 68–74. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01798.x>

56. Roussel R., Reis A.F., Dubois-Laforgue D., Bellanné-Chantelot C., Timsit J., Velho G. The N363S polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with overweight in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59 (2): 237–41. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01831.x>

57. Dobson M.G., Redfern C.P.F., Unwin N., Weaver J.U. The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor: potential contribution to central obesity in men and lack of association with other risk factors for coronary heart disease and diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (5): 2270–4. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7465>

58. Kuningas M., Mooijaart S.P., Slagboom P.E., Westendorp R.G.J., van Heemst D. Genetic variants in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and cardiovascular disease risk. The Leiden 85-plus Study. *Biogerontology*. 2006; 7 (4): 231–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-006-9021-2>

59. Lin R.C.Y., Wang X.L., Morris B.J. Association of coronary artery disease with glucocorticoid receptor N363S variant. *Hypertension*. 2003; 41 (3): 404–7. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000055342.40301.DC>

60. Wester V.L., Koper J.W., van den Akker E.L.T., Franco O.H., Stolk R.P., van Rossum E.F.C. Glucocorticoid receptor haplotype and metabolic syndrome: the Lifelines cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175 (6): 645–51. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0534>

61. Luczay A., Török D., Ferenczi A., Majnik J., Sólyom J., Fekete G. Potential advantage of N363S glucocorticoid receptor polymorphism in 21-hydroxylase deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154 (6): 859–64. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02162>

62. Panek M., Pietras T., Fabijan A., Ziolo J., Wieteska Ł., Małachowska B., Fendler W., Szmraj J., Kuna P. The NR3C1 glucocorticoid receptor gene polymorphisms may modulate the TGF-beta mRNA expression in asthma patients. *Inflammation*. 2015; 38 (4): 1479–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0123-3>

63. Szmraj J. The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int. J. Mol. Med.* 2012; 30 (1): 142–50. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.956>

64. Kmyta V.V., Garbuzova V.Y., Prystupa E.N., Prystupa L.N. Bcl1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with obesity. *Tsitol. Genet.* 2016; 50 (3): 36–41.

65. Morales M., Flores C., Pino K., Angulo J., López-Lastra M., Castro-Rodriguez J.A. Urinary leukotriene and Bcl I polymorphism of glucocorticoid receptor gene in preschoolers with recurrent wheezing and high risk of asthma. *Allergol. Immunopathol.* 2016; 44 (1): 59–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.02.003>

66. Tsartsali L., Papadopoulos M., Lagona E., Papadimitriou A., Kanaka-Gantenbein C., Louizou E., Kastania A., Priftis K.N., Chrousos G. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Neuroimmunomodulation*. 2012; 19 (2): 88–95. DOI: <https://doi.org/10.1159/000329592>

67. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Мухтарова Л.А., Загидуллин Ш.З., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) и гена кортикотропин-рилизинг-гормона (CRHR1) на развитие и течение бронхиальной астмы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020; 15 (85): 37–40.

68. Schwabe K., Vacca G., Dück R., Gillissen A. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and potential association to chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and severity. *Eur. J. Med. Res.* 2009; 14 (4): 210. DOI: <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-S4-210>

69. Жданова М.В. Изучение Bcl1 полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (2): 61–3.

70. Van Rossum E.F.C., Roks P.H.M., De Jong F.H., Brinkmann A.O., Pols H.A.P., Koper J.W., Lamberts S.W.J. Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. *Clin. Endocrinol.* 2004; 61 (5): 573–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02132.x>

71. van den Akker E.L.T., Russcher H., van Rossum E.F.C., Brinkmann A.O., de Jong F.H., Hokken A., Pols H.A.P., Koper J.W., Lamberts S.W.J. glucocorticoid receptor polymorphism affects transrepression but not transactivation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (7): 2800–3. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2119>

72. Langgartner D., Koenen M., Kupfer S., Glogger L., Kurz L., Perez-Rivas L.G., Theodoropoulou M., Noll-Hussong M., Vettorazzi S., Tuckermann J., Reber S.O. Intact GR dimerization is critical for restraining plasma ACTH levels during chronic psychosocial stress. *Neurobiol. Stress.* 2023; 24: 100541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100541>

73. Lim H.-W., Uhlenhaut N.H., Rauch A., Weiner J., Hübner S., Hübner N., Won K.-J., Lazar M.A., Tuckermann J., Steger D.J. Genomic redistribution of GR monomers and dimers mediates transcriptional response to exogenous glucocorticoid *in vivo*. *Genome Res.* 2015; 25 (6): 836–44. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.188581.114>

74. Schiller B.J., Chodankar R., Watson L.C., Stallcup M.R., Yamamoto K.R. Glucocorticoid receptor binds half sites as a monomer and regulates specific target genes. *Genome Biol.* 2014; 15 (8): 418. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0418-y>

75. Ruiz M., Lind U., Gäfvels M., Eggertsen G., Carlstedt-Duke J., Nilsson L., Holtmann M., Stiernä P., Wikström A., Werner S. Characterization of two novel mutations in the glucocorticoid receptor gene in patients with primary cortisol resistance. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001; 55 (3): 363–71. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01323.x>

76. Charmandari E., Kino T., Ichijo T., Zachman K., Alatsianos A., Chrousos G.P. Functional characterization of the natural human glucocorticoid receptor (hGR) mutants hGRαR477H and hGRαG679S associated with generalized glucocorticoid resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (4): 1535–43. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1893>

77. Ruiz M., Hedman E., Gäfvels M., Eggertsen G., Werner S., Wahrenberg H., Wikström A.-C. Further characterization of human glucocorticoid receptor mutants, R477H and G679S, associated with primary generalized glucocorticoid resistance. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2013; 73 (3): 203–7. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365513.2013.764573>

78. Zhao F., Zhou G., Ouyang H., Liu Y., Wang A., Cai L., Ti X., Song L., Shi J., Wu C., Chen L., Roth M., Li Z. Association of the glucocorticoid receptor D641V variant with steroid-resistant asthma. *Pharmacogenet. Genomics.* 2015; 25 (6): 289–95. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000130>

79. Charmandari E., Kino T., Souvatzoglou E., Vottero A., Bhattacharyya N., Chrousos G.P. Natural glucocorticoid receptor mutants causing generalized glucocorticoid resistance: Molecular genotype, genetic transmission, and clinical phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (4): 1939–49. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030450>

80. De Lange P., Koper J., Huizenga N., Brinkmann A., de Jong F., Karl M. Differential hormone-dependent transcriptional activation and repression by naturally occurring human glucocorticoid receptor variants. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11: 1156–64. DOI: <https://doi.org/10.1210/mend.11.8.9949>

81. Green T.L., Tung K., Lim D., Leventhal S.M., Cho K., Greenhalgh D.G. A novel human glucocorticoid receptor SNP results in increased transactivation potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 9: 140–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2016.12.003>

82. Lasker M. V., Leventhal S.M., Lim D., Green T.L., Tung K., Cho K., Greenhalgh D.G. Hyperactive human glucocorticoid receptor isoforms and their implications for the stress response. *Shock*. 2015; 43 (3): 228–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000289>

83. Tung K., Baker A.C., Amini A., Green T.L., Chew V.W., Lim D., Nguyen S.T., Yee K.S., Cho K., Greenhalgh D.G. Novel hyperactive glucocorticoid receptor isoform identified within a human population. *Shock*. 2011; 36 (4): 339–44. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318228eca7>

84. Wu C., Fang F., Zhan X., Wei Y. The association between glucocorticoid receptor (NR3C1) gene polymorphism and difficult-to-treat rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2022; 279 (8): 3981–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07228-z>

85. Liu J., Wan Z., Song Q. NR3C1 gene polymorphisms are associated with steroid resistance in patients with primary nephrotic syndrome. *Pharmacogenomics*. 2018; 19 (2): 45–60. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0084>

## ■ References

1. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353 (16): 1711–23. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra050541>

2. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Genetic aspects of prognosis of efficiency and safety of pharmacotherapy of atopic bronchial asthma in children. *Farmateka*. 2016; 14: 14–9. (in Russian)

3. Miner J.N., Hong M.H., Negro-Vilar A. New and improved glucocorticoid receptor ligands. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14 (12): 1527–45. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543784.14.12.1527>

4. Shilovskiy I.P., Timotievich E.D., Kaganova M.M., Pasikhov G.B., Tahanovich A.D., Kadushkin A.G., Gudima G.O., Khaitov M.R. The role of the triad of respiratory epithelial cell-derived cytokines in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Immunologiya*. 2024; 45: 245–55. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-2-245-255> (in Russian)

5. Dierick B.J.H., van der Molen T., Flokstra-de Blok B.M.J., Muraro A., Postma M.J., Kocks J.W.H., van Boven J.F.M. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020; 20 (5): 437–53. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1819793>

6. Cole T.J., Blendy J.A., Monaghan A.P., Kriegelstein K., Schmid W., Aguzzi A., Fantuzzi G., Hummler E., Unsicker K., Schütz G. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes Dev*. 1995; 9 (13): 1608–21. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.9.13.1608>

7. Oakley R.H., Cidlowski J.A. The glucocorticoid receptor. *Nuclear receptors*. Dordrecht: Springer Netherlands. 2010; 1: 63–89. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-90-481-3303-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-90-481-3303-1_4)

8. Lu N.Z., Cidlowski J.A. Translational regulatory mechanisms generate N-terminal glucocorticoid receptor isoforms with unique transcriptional target genes. *Mol Cell*. 2005; 18 (3): 331–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.03.025>

9. Lu N.Z., Cidlowski J.A. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol*. 2006; 16 (6): 301–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2006.04.005>

10. Lu N.Z., Collins J.B., Grissom S.F., Cidlowski J.A. Selective regulation of bone cell apoptosis by translational isoforms of the glucocorticoid receptor. *Mol Cell Biol*. 2007; 27 (20): 7143–60. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00253-07>

11. Huang H., Wang W. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance. *European Journal of Clinical Investigation*. 2023; 53 (2): e13901. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13901>

12. Shilovskiy I.P., Eroshkina D.V., Babakhin A.A., Khaitov M.R. Anti-cytokine therapy of bronchial asthma. *Molecular Biology*. 2017; 51: 3–17. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898416060197> (in Russian)

13. Poroshina A.S., Shershakova N.N., Shilovskiy I.P., Kadushkin A.G., Tahanovich A.D., Gudima G.O., Khaitov M.R. Role of IL-25, IL-33 and TSLP in the development of corticosteroid resistance. *Immunologiya*. 2023; 44: 500–10. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510> (in Russian)

14. Broide D.H. Allergic rhinitis: Pathophysiology. *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31 (5): 370–4. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3388>

15. Kaganova M.M., Shilovskiy I.P., Kovchina V.I., Timotievich E.D., Rusak T.E., Nikolskii A.A., Yumashev K.V., Pasikhov G.B., Vinogradova K.V., Gurskii D.A., Popova M.V., Brylina V.E., Khaitov M.R. Suppression of IIS and III3 gene expression by synthetic siRNA molecules reduces nasal hyperreactivity and inflammation in a murine model of allergic rhinitis. *Biochemistry (Moscow)*. 2025; 90: 476–92. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297924602946>

16. Motavalli R., Majidi T., Poulak T., Abediazar S., Shoja M.M., Zununi Vahed S., Etemadi J. The clinical significance of the glucocorticoid receptors: Genetics and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021; 213: 105952. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105952>

17. Cruz-Topete D., Cidlowski J.A. Glucocorticoids: Molecular mechanisms of action. *Immunopharmacology and inflammation*. Cham: Springer International Publishing. 2018; 1: 249–66. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-77658-3\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-77658-3_11)

18. Nicolaidis N.C. The human glucocorticoid receptor beta: From molecular mechanisms to clinical implications. *Endocrinology*. 2022; 163 (11): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo.cr/bqac150>

19. Min J., Perera L., Krahn J.M., Jewell C.M., Moon A.F., Cidlowski J.A., Pedersen L.C. Probing dominant negative behavior of glucocorticoid receptor  $\beta$  through a hybrid structural and biochemical approach. *Mol Cell Biol*. 2018; 38 (8): e00453–17. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00453-17>

20. Bledsoe R.K., Montana V.G., Stanley T.B., Delves C.J., Apolito C.J., McKee D.D., Consler T.G., Parks D.J., Stewart E.L., Willson T.M., Lambert M.H., Moore J.T., Pearce K.H., Xu H.E. Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. *Cell*. 2002; 110 (1): 93–105. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00817-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6)

21. Bamberger C.M., Bamberger A.M., de Castro M., Chrousos G.P. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest*. 1995; 95 (6): 2435–41. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI117943>

22. Charmandari E., Chrousos G.P., Ichijo T., Bhattacharyya N., Vottero A., Souvatzoglou E., Kino T. The human glucocorticoid receptor (hGR)  $\beta$  isoform suppresses the transcriptional activity of hGR $\alpha$  by interfering with formation of active coactivator complexes. *Mol Endocrinol*. 2005; 19 (1): 52–64. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2004-0112>

23. Parshina V.A., Kadushkin A.G., Tahanovich A.D., Shilovskiy I.P., Shershakova N.N., Khaitov M.R. Role of glucocorticoid receptor beta in the development of steroid resistance. *Russian Journal of Allergy*. 2024; 21 (3): 382–94. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16959> (in Russian)

24. Kino T., Manoli I., Kelkar S., Wang Y., Su Y.A., Chrousos G.P. Glucocorticoid receptor (GR)  $\beta$  has intrinsic, GR $\alpha$ -independent transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 381 (4): 671–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.110>

25. Kelly A., Bowen H., Jee Y.-K., Mahfiche N., Soh C., Lee T., Hawrylowicz C., Lavender P. The glucocorticoid receptor  $\beta$  isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (1): 203–208.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.010>

26. He B., Cruz-Topete D., Oakley R.H., Xiao X., Cidlowski J.A. Human glucocorticoid receptor  $\beta$  regulates gluconeogenesis and inflammation in mouse liver. *Mol Cell Biol*. 2016; 36 (5): 714–30. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00908-15>

27. Kasai Y. Two naturally-occurring isoforms and their expression of a glucocorticoid receptor gene from an androgen-dependent mouse tumor. *FEBS Lett*. 1990; 274 (1–2): 99–102. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)81339-P](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)81339-P)

28. Morgan D.J., Poolman T.M., Williamson A.J.K., Wang Z., Clark N.R., Ma'ayan A., Whetton A.D., Brass A., Matthews L.C., Ray D.W. Glucocorticoid receptor isoforms direct distinct mitochondrial programs to regulate ATP production. *Sci Rep*. 2016; 6 (1): 26419. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep26419>

29. Rivers C., Levy A., Hancock J., Lightman S., Norman M. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84 (11): 4283–6. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6235>

30. Beger C., Gerdes K., Lauten M., Tissing W.J.E., Fernandez-Munoz I., Schrappe M., Welte K. Expression and structural analysis of glucocorticoid receptor isoform gamma in human leukaemia cells using an isoform-specific real-time polymerase chain reaction approach. *Br J Haematol.* 2003; 122 (2): 245–52. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04426.x>
31. Matysiak M., Makosa B., Walczak A., Selmaj K. Patients with multiple sclerosis resisted to glucocorticoid therapy: abnormal expression of heat-shock protein 90 in glucocorticoid receptor complex. *Multiple Sclerosis Journal.* 2008; 14 (7): 919–26. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458508090666>
32. Liang Y., Song M.M., Liu S.Y., Ma L.L. Relationship between expression of glucocorticoid receptor isoforms and glucocorticoid resistance in immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2016; 21 (7): 440–6. DOI: <https://doi.org/10.1080/10245332.2015.1102371>
33. Moalli P.A., Pillay S., Krett N.L., Rosen S.T. Alternatively spliced glucocorticoid receptor messenger RNAs in glucocorticoid-resistant human multiple myeloma cells. *Cancer Res.* 1993; 53 (17): 3877–9. PMID: 8358712
34. Saif Z., Hodyl N.A., Hobbs E., Tuck A.R., Butler M.S., Osei-Kumah A., Clifton V.L. The human placenta expresses multiple glucocorticoid receptor isoforms that are altered by fetal sex, growth restriction and maternal asthma. *Placenta.* 2014; 35 (4): 260–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.012>
35. Shao S., Wang Y., Zhao Y., Xu Y., Wang T., Du K., Bao S., Wang X., Zhang L. Identification of multiple isoforms of glucocorticoid receptor in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol – Head & Neck Surg.* 2022; 51 (1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40463-022-00561-1>
36. Sinclair D., Webster M.J., Wong J., Weickert C.S. Dynamic molecular and anatomical changes in the glucocorticoid receptor in human cortical development. *Mol Psychiatry.* 2011; 16 (5): 504–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2010.28>
37. Gaitan D., DeBold C.R., Turney M.K., Zhou P., Orth D.N., Kovacs W.J. Glucocorticoid receptor structure and function in an adrenocorticotropic-secreting small cell lung cancer. *Mol Endocrinol.* 1995; 9 (9): 1193–201. DOI: <https://doi.org/10.1210/mend.9.9.7491111>
38. Hagendorf A., Koper J.W., de Jong F.H., Brinkmann A.O., Lamberts S.W.J., Feelders R.A. Expression of the human glucocorticoid receptor splice variants  $\alpha$ ,  $\beta$ , and P in peripheral blood mononuclear leukocytes in healthy controls and in patients with hyper- and hypocortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (11): 6237–43. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1042>
39. Russcher H., Dalm V.A.S.H., de Jong F.H., Brinkmann A.O., Hofland L.J., Lamberts S.W.J., Koper J.W. Associations between promoter usage and alternative splicing of the glucocorticoid receptor gene. *J Mol Endocrinol.* 2007; 38 (1): 91–8. DOI: <https://doi.org/10.1677/jme.1.02117>
40. Kadmiel M., Cidlowski J.A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34 (9): 518–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003>
41. Lockett J., Inder W.J., Clifton V.L. The glucocorticoid receptor: Isoforms, functions, and contribution to glucocorticoid sensitivity. *Endocr Rev.* 2024; 45 (4): 593–624. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bnae008>
42. Leventhal S.M., Lim D., Green T.L., Cantrell A.E., Cho K., Greenhalgh D.G. Uncovering a multitude of human glucocorticoid receptor variants: an expansive survey of a single gene. *BMC Genet.* 2019; 20 (1): 16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12863-019-0718-z>
43. Koper J.W., van Rossum E.F.C., van den Akker E.L.T. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease. *Steroids.* 2014; 92: 62–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.07.015>
44. DeRijk R.H., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 81 (2): 103–22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00062-6](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00062-6)
45. Brovkina S.S., Dzhierieva I.S., Volkova N.I., Shkurat T.P., Goncharova Z.A., Mashkina E.V., Reshetnikov I.B. Association of the structure of the glucocorticoid receptor and single nucleotide NR3C1 gene polymorphisms with metabolic disorders. *Problems of Endocrinology.* 2023; 69: 50–8. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13160> (in Russian)
46. Seitak A.A., Akparova A.Yu., Bersimbay R.E. The role of polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene in susceptibility to bronchial asthma. *Bulletin of the L.N. Gumilyov Eurasian National University.* 2012; 6: 228–34. (in Russian)
47. Manenschijs L., van den Akker E.L.T., Lamberts S.W.J., van Rossum E.F.C. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1179 (1): 179–98. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05013.x>
48. Russcher H., Smit P., van den Akker E.L.T., van Rossum E.F.C., Brinkmann A.O., de Jong F.H., Lamberts S.W.J., Koper J.W. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (10): 5804–10. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0646>
49. van den Akker E.L.T., Nouwen J.L., Melles D.C., Rossum E.F.C. van, Koper J.W., Uitterlinden A.G., Hofman A., Verbrugh H.A., Pols H.A., Lamberts S.W.J., van Belkum A. *Staphylococcus aureus* nasal carriage is associated with glucocorticoid receptor gene polymorphisms. *J Infect Dis.* 2006; 194 (6): 814–8. DOI: <https://doi.org/10.1086/506367>
50. Kachkovska V. V. ER22/23EK and TTH1111 polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. *Polski Merkuriusz Lekarski.* 2023; 51 (4): 398–402. DOI: <https://doi.org/10.36740/Merkur202304115>
51. Kachkovska V., Kovchun A., Kovchun V., Klisch I., Marchuk O., Dudchenko I., Prystupa L. ER22/23EK and Tth111i polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. *Georgian Med News.* 2023; 1: 94–7.
52. Jewell C.M., Cidlowski J.A. Molecular evidence for a link between the N363S glucocorticoid receptor polymorphism and altered gene expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (8): 3268–77. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0642>
53. Jewell C.M., Katen K.S., Barber L.M., Cannon C., Garantzios S., Cidlowski J.A. Healthy glucocorticoid receptor N363S carriers dysregulate gene expression associated with metabolic syndrome. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2016; 311 (4): E741–8. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00105.2016>
54. Huizenga N.A.T.M., Koper J.W., de Lange P., Pols H.A.P., Stolk R.P., Burger H., Grobbee D.E., Brinkmann A.O., de Jong F.H., Lamberts S.W.J. A Polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (1): 144–51. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4490>
55. Di Blasio A.M., Van Rossum E.F.C., Maestrini S., Berselli M.E., Tagliaferri M., Podestà F., Koper J.W., Liuzzi A., Lamberts S.W.J. The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *Clin Endocrinol.* 2003; 59 (1): 68–74. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01798.x>
56. Roussel R., Reis A.F., Dubois-Laforgue D., Bellanné-Chantelot C., Timsit J., Velho G. The N363S polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with overweight in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol.* 2003; 59 (2): 237–41. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01831.x>
57. Dobson M.G., Redfern C.P.F., Unwin N., Weaver J.U. The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor: potential contribution to central obesity in men and lack of association with other risk factors for coronary heart disease and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (5): 2270–4. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7465>
58. Kuningas M., Mooijaart S.P., Slagboom P.E., Westendorp R.G.J., van Heemst D. Genetic variants in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and cardiovascular disease risk. The Leiden 85-plus Study. *Biogerontology.* 2006; 7 (4): 231–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-006-9021-2>
59. Lin R.C.Y., Wang X.L., Morris B.J. Association of coronary artery disease with glucocorticoid receptor N363S variant. *Hypertension.* 2003; 41 (3): 404–7. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000055342.40301.DC60>. Wester V.L., Koper J.W., van den Akker E.L.T., Franco O.H., Stolk R.P., van Rossum E.F.C. Glucocorticoid receptor haplotype and metabolic syndrome: the Lifelines cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175 (6): 645–51. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0534>
60. Luczay A., Török D., Ferenczi A., Majnik J., Sólyom J., Fekete G. Potential advantage of N363S glucocorticoid receptor polymorphism in 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154 (6): 859–64. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02162>
61. Panek M., Pietras T., Fabijan A., Ziolo J., Wieteska L., Małachowska B., Fendler W., Szemraj J., Kuna P. The NR3C1 glucocorticoid receptor gene polymorphisms may modulate the TGF- $\beta$  mRNA expression in asthma patients. *Inflammation.* 2015; 38 (4): 1479–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0123-3>

63. Szmraj J. The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med*. 2012; 30 (1): 142–50. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.956>
64. Kmyta V.V., Garbuzova V.Y., Prystupa E.N., Prystupa L.N. Bcl1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with obesity. *Tsitol Genet*. 2016; 50 (3): 36–41.
65. Morales M., Flores C., Pino K., Angulo J., López-Lastra M., Castro-Rodriguez J.A. Urinary leukotriene and Bcl I polymorphism of glucocorticoid receptor gene in preschoolers with recurrent wheezing and high risk of asthma. *Allergol Immunopathol*. 2016; 44 (1): 59–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.02.003>
66. Tsartsali L., Papadopoulou M., Lagona E., Papadimitriou A., Kanaka-Gantenbein C., Louizou E., Kastania A., Priftis K.N., Chrousos G. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Neuroimmunomodulation*. 2012; 19 (2): 88–95. DOI: <https://doi.org/10.1159/000329592>
67. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Mukhtarova L.A., Zagidullin Sh.Z., Khusnutdinova E.K. Analysis of associations of polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and the corticotropin releasing hormone gene (CRHR1) on the development and course of bronchial asthma. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020; 15 (85): 37–40. (in Russian)
68. Schwabe K., Vacca G., Dück R., Gillissen A. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and potential association to chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and severity. *Eur J Med Res*. 2009; 14 (4): 210. DOI: <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-S4-210>
69. Zhdanova M. BCL1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor in children with bronchial asthma. *Pediatric pharmacology*. 2006; 3 (2): 61–3. (in Russian)
70. Van Rossum E.F.C., Roks P.H.M., De Jong F.H., Brinkmann A.O., Pols H.A.P., Koper J.W., Lamberts S.W.J. Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. *Clin Endocrinol*. 2004; 61 (5): 573–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02132.x>
71. van den Akker E.L.T., Russcher H., van Rossum E.F.C., Brinkmann A.O., de Jong F.H., Hokken A., Pols H.A.P., Koper J.W., Lamberts S.W.J. Glucocorticoid receptor polymorphism affects transrepression but not transactivation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (7): 2800–3. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2119>
72. Langgartner D., Koenen M., Kupfer S., Glogger L., Kurz L., Perez-Rivas L.G., Theodoropoulou M., Noll-Husson M., Vettorazzi S., Tuckermann J., Reber S.O. Intact GR dimerization is critical for restraining plasma ACTH levels during chronic psychosocial stress. *Neurobiol Stress*. 2023; 24: 100541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100541>
73. Lim H.-W., Uhlenhaut N.H., Rauch A., Weiner J., Hübner S., Hübner N., Won K.-J., Lazar M.A., Tuckermann J., Steger D.J. Genomic redistribution of GR monomers and dimers mediates transcriptional response to exogenous glucocorticoid *in vivo*. *Genome Res*. 2015; 25 (6): 836–44. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.188581.114>
74. Schiller B.J., Chodankar R., Watson L.C., Stallcup M.R., Yamamoto K.R. Glucocorticoid receptor binds half sites as a monomer and regulates specific target genes. *Genome Biol*. 2014; 15 (8): 418. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0418-y>
75. Ruiz M., Lind U., Gäfvels M., Eggertsen G., Carlstedt-Duke J., Nilsson L., Holtmann M., Stiernä P., Wikström A., Werner S. Characterization of two novel mutations in the glucocorticoid receptor gene in patients with primary cortisol resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55 (3): 363–71. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01323.x>
76. Charmandari E., Kino T., Ichijo T., Zachman K., Alatsianos A., Chrousos G.P. Functional characterization of the natural human glucocorticoid receptor (hGR) mutants hGR $\alpha$ R477H and hGR $\alpha$ G679S associated with generalized glucocorticoid resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (4): 1535–43. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1893>
77. Ruiz M., Hedman E., Gäfvels M., Eggertsen G., Werner S., Wahrenberg H., Wikström A.-C. Further characterization of human glucocorticoid receptor mutants, R477H and G679S, associated with primary generalized glucocorticoid resistance. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013; 73 (3): 203–7. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365513.2013.764573>
78. Zhao F., Zhou G., Ouyang H., Liu Y., Wang A., Cai L., Ti X., Song L., Shi J., Wu C., Chen L., Roth M., Li Z. Association of the glucocorticoid receptor D641V variant with steroid-resistant asthma. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25 (6): 289–95. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000130>
79. Charmandari E., Kino T., Souvatzoglou E., Vottero A., Bhattacharyya N., Chrousos G.P. Natural glucocorticoid receptor mutants causing generalized glucocorticoid resistance: Molecular genotype, genetic transmission, and clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (4): 1939–49. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030450>
80. De Lange P., Koper J., Huizenga N., Brinkmann A., de Jong F., Karl M. Differential hormone-dependent transcriptional activation and repression by naturally occurring human glucocorticoid receptor variants. *Mol Endocrinol*. 1997; 11: 1156–64. DOI: <https://doi.org/10.1210/mend.11.8.9949>
81. Green T.L., Tung K., Lim D., Leventhal S.M., Cho K., Greenhalgh D.G. A novel human glucocorticoid receptor SNP results in increased transactivation potential. *Biochem Biophys Res*. 2017; 9: 140–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2016.12.003>
82. Lasker M. V., Leventhal S.M., Lim D., Green T.L., Tung K., Cho K., Greenhalgh D.G. Hyperactive human glucocorticoid receptor isoforms and their implications for the stress response. *Shock*. 2015; 43 (3): 228–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000289>
83. Tung K., Baker A.C., Amini A., Green T.L., Chew V.W., Lim D., Nguyen S.T., Yee K.S., Cho K., Greenhalgh D.G. Novel hyperactive glucocorticoid receptor isoform identified within a human population. *Shock*. 2011; 36 (4): 339–44. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318228eca7>
84. Wu C., Fang F., Zhan X., Wei Y. The association between glucocorticoid receptor (NR3C1) gene polymorphism and difficult-to-treat rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2022; 279 (8): 3981–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07228-z>
85. Liu J., Wan Z., Song Q. NR3C1 gene polymorphisms are associated with steroid resistance in patients with primary nephrotic syndrome. *Pharmacogenomics*. 2018; 19 (2): 45–60. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0084>

## ■ Сведения об авторах

**Колоскова Олеся Олеговна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: [oo.koloskova@nrcii.ru](mailto:oo.koloskova@nrcii.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-3949-8582>

**Никольский Александр Аркадьевич** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: [aa.nikolskii@nrcii.ru](mailto:aa.nikolskii@nrcii.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>

## ■ Authors' information

**Olesya O. Koloskova** – PhD, Senior Researcher of the Personalized Medicine and Molecular Immunology Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: [oo.koloskova@nrcii.ru](mailto:oo.koloskova@nrcii.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-3949-8582>

**Aleksandr A. Nikolskii** – PhD, Researcher of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: [aa.nikolskii@nrcii.ru](mailto:aa.nikolskii@nrcii.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>

**Шиловский Игорь Петрович** – д-р биол. наук, зам. директора по науке и инновациям, зав. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

**Гудима Георгий Олегович** – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. физиологии иммунитета и аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. каф. иммунопатологии и иммуногенетики АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: goudima@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

**Таганович Анатолий Дмитриевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. биологической химии УО «БГМУ» Минздрава Беларуси, Минск, Республика Беларусь  
E-mail: taganovich@bsmu.by  
<https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

**Кадушкин Алексей Геннадьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. биологической химии УО «БГМУ» Минздрава Беларуси, Минск, Республика Беларусь  
E-mail: kadushkyn@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

**Ищенко Оксана Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «БГМУ» Минздрава Беларуси, Витебск, Республика Беларусь  
E-mail: oksana\_is200272@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8755-7482>

**Щурок Ирина Николаевна** – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «БГМУ» Минздрава Беларуси, Витебск, Республика Беларусь  
E-mail: shchurok.irina@mail.ru  
<https://orcid.org/0009-0003-5648-7882>

**Аляхнович Наталья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «БГМУ» Минздрава Беларуси, Витебск, Республика Беларусь  
E-mail: alyahnovich@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>

**Шершакова Надежда Николаевна** – д-р биол. наук, зав. лаб. адаптивного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: nn.shershakova@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6444-6499>

**Igor P. Shilovskiy** – Dr. Sci, PhD, Deputy Director of Science and Innovation, Head of Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

**Georgii O. Gudima** – Dr. Sci., PhD, Prof., Head of Physiology of Immunity and Allergy Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Prof. of Immunopathology and Immunogenetics Chair, APE FRCC, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: goudima@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

**Anatoli D. Tahanovich** – MD, PhD, Prof., Head of the Biological Chemistry Chair, BSMU of the MOH of Belarus, Minsk, Republic of Belarus  
E-mail: taganovich@bsmu.by  
<https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

**Aliaksei G. Kadushkin** – PhD, Associate Prof. of the Biological Chemistry Chair, BSMU of the MOH of Belarus, Minsk, Republic of Belarus  
E-mail: kadushkyn@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

**Aksana V. Ishchanka** – MD, PhD, Prof., Head of the Clinical Immunology and Allergology Dept. with a course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, VSMU of the MOH of Belarus, Vitebsk, Republic of Belarus  
E-mail: oksana\_is200272@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8755-7482>

**Iryna N. Shchurok** – PhD, Associate Prof. of the Clinical Immunology and Allergology Dept. with a course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, VSMU of the MOH of Belarus, Vitebsk, Republic of Belarus  
E-mail: shchurok.irina@mail.ru  
<https://orcid.org/0009-0003-5648-7882>

**Natalia S. Aliakhnovich** – PhD, Associate Prof. of the Clinical Immunology and Allergology Dept. with a course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, VSMU of the MOH of Belarus, Vitebsk, Republic of Belarus  
E-mail: alyahnovich@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>

**Nadezda N. Shershakova** – Dr. Sci, PhD, Head of Adaptive Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: nn.shershakova@nrcii.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6444-6499>

**Курбачева Оксана Михайловна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: kurbacheva@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

**Кудлай Дмитрий Анатольевич** – член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); зам. декана по научно-технологическому развитию факультета биоинженерии и биоинформатики, ст. науч. сотр. факультета биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация  
E-mail: D624254@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

**Хаитов Муса Рахимович** – академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; зав. каф. иммунологии МБФ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: mr.khaitov@nrcki.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

**Oksana M. Kurbacheva** – MD, PhD, Prof., Head of the Bronchial Asthma Dept., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation  
E-mail: kurbacheva@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

**Dmitry A. Kudlay** – Corresponding member of RAS, MD, PhD, Leader Researcher of Personalized Medicine and Molecular Immunology Lab., NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; Prof. of Pharmacology Chair, A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University); Deputy Dean for Scientific and Technological Development of the Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Senior Researcher, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, M.V. Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation  
E-mail: D624254@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

**Musa R. Khaitov** – Academician of RAS, MD, PhD, Prof., Director of NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Head of Immunology Chair of MBF, N.I. Pirogov RNRMU of the MOH of Russia (Pirogov University), Moscow, Russian Federation  
E-mail: mr.khaitov@nrcki.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>