

Влияние терапии синтетическими глюкокортикоидами на функционирование оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники

Расширенный реферат статьи Paragliola R.M., Papi G., Pontecorvi A., Corsello S.M. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis // Int J Mol Sci. 2017 Oct 20; 18 (10). pii: E2201. doi: 10.3390/ijms18102201.

Реферат подготовлен Т.Т. Дзигуа.

Резюме

Длительное лечение глюкокортикоидами (ГК) широко распространено при заболеваниях с выраженным воспалительным компонентом и при патологии аутоиммунного генеза. Однако при длительном применении в высоких дозах ГК могут вызывать системные эффекты, характерные для синдрома Кушинга. Помимо клинических симптомов гиперкортицизма, пациенты, длительно получающие ГК, подвержены риску развития третичной надпочечниковой недостаточности после снижения дозы/отмены ГК или при остром стрессовом состоянии. Этот эффект обусловлен отрицательной обратной связью в оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» (ГНН) и в основном опосредован кортикотропин-релизинг гормоном (КРГ), который является главным стимулирующим фактором выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ). Действительно, после отмены длительной терапии ГК восстановление секреции КРГ является необходимой предпосылкой для нормального функционирования ГНН оси. В дополнение к известным факторам, регулирующим степень подавления ГНН оси при терапии синтетическими ГК (вид препарата, способ введения, кумулятивная доза, продолжительность лечения, дополнительный прием лекарственных средств, способных увеличить биодоступность ГК), наблюдаются индивидуальные изменения в физиологии организма, что, вероятно, обусловлено различными генетическими профилями, которые регулируют активность рецепторов ГК. Это может представлять интересную основу для клинических исследований в будущем.

Введение

Глюкокортикоиды (ГК), получившие свое название из-за влияния на углеводный обмен, регулируют различные клеточные функции, такие как гомеостаз, метаболизм, рост, когнитивные процессы и воспаление [1]. Кроме того, ГК играют решающую роль в адаптации к изменениям окружающей среды, ответной реакции на стресс и иммуномодуляции [2–4].

Принимая во внимание их про-тивовоспалительное действие и иммуносупрессивную активность, длительная терапия ГК широко распространена в мире и является основной для лечения множества воспалительных и аутоиммунных заболеваний [5–7].

Синтетические ГК доступны в различных формах (для перорального, внутривенного, внутримышечного, ингаляционного введения, а также для местного применения). К сожалению, их терапев-

тическое действие сопровождается неблагоприятными побочными эффектами, ассоциированными с высокими дозами и долгосрочным использованием, такими как остеопороз, атрофия кожи, диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, акне, инфекция, задержка роста [8], повышение внутриглазного давления [9]. Действительно, так называемый «ятрогенный синдром Кушинга», связанный с экзогенным введением ГК, представляет собой наиболее частую причину гиперкортизолемии [10, 11]. Более того, пациенты, получающие лечение синтетическими ГК, подвержены риску развития вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловленной подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГНН) оси. Применение супрафизиологических доз ГК угнетает продукцию кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ) и приводит к

снижению секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Сохраняющиеся подавление ГНН оси после отмены ГК означает супрессию надпочечников [12].

Из-за их широкого терапевтического применения лечение синтетическими ГК является одной из наиболее частых причин вторичной надпочечниковой недостаточности [13]. Это жизнеугрожающее состояние, в особенности после отмены ГК, которое требует заместительной гормональной терапии ГК для предотвращения острой надпочечниковой недостаточности. Подавление эндогенного АКТГ может привести к гипоплазии или атрофии надпочечников. После отмены ГК супрессия АКТГ может продолжаться достаточно длительное время [14]. Даже после полного восстановления секреции АКТГ нормализация работы надпочечников может занять длительное время. Время вос-

становления функции надпочечников может быть коротким (несколько дней) [15], несколько недель [16] или даже больше. Результаты недавно опубликованного систематического обзора показывают, что надпочечниковая недостаточность сохраняется у 15 % пациентов при обследовании через три года после отмены ГК [17].

Цель этого обзора — оценить патофизиологические и клинические эффекты синтетических ГК на функцию ГН оси.

Нормальная физиология ГН оси

ГК являются стероидными гормонами, которые синтезируются и выделяются надпочечниками в соответствии с циркадными ритмами в ответ на физиологические сигналы и стресс и контролируются основным циркадианным ритмоводителем (осциллятором), расположенным в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса [18]. У здоровых людей с нормальным ночным сном и дневным бодрствованием уровень кортизола поздно вечером между 11:00 вечера и 1:00 утра очень низкий или неопределяемый. В течение ночи уровень кортизола повышается, достигает пика ранним утром (с 6:00 до 9:00 утра) и постепенно медленно снижается в течение дня [19]. Увеличение секреции кортизола, начинающееся ранним утром, помогает поддерживать уровень глюкозы в плазме крови (путем ускорения глюконеогенеза в печени) до пробуждения, когда завершается ночное голодание [20]. Физиологическая секреция кортизола не зависит от веса или пола [21]. Кроме того, отмечается отрицательная корреляция секреции кортизола с возрастом (но положительная для секреции мелатонина), что указывает на ослабленные реакции циркадной системы в пожилом возрасте, а также на различную взаимосвязь между пусковыми факторами выработки мелатонина и циркадной секреции кортизола [22].

Скорость продукции кортизола зависит от количества эпизодов секреторной активности в течение

24-часового периода. Минимальная секреторная активность, при которой секреция кортизола незначительна, имеет место в период за четыре часа и через два часа после начала сна; первоначальный эпизод ночной секреторной активности происходит через 3–5 часов после начала сна, а основная секреторная фаза возникает через 6–8 часов сна и продолжается на протяжении первого часа бодрствования. Затем, в течение 2–12 часов после пробуждения отмечается несколько эпизодов секреторной активности (от 4 до 9) [19] (рис. 1).

Согласно измерениям, суточная продукция кортизола составляет около 5,7–7,4 мг/м²/сут или 9,5–9,9 мг/сут, что свидетельствует о меньшей, по сравнению с предшествующими представлениями, потребности в терапевтической дозе перорального гидрокортизона (15–25 мг в день) [24].

Высвобождение ГК регулируется активностью ГН оси. Физиологическая и стрессовая стимуляция гипоталамических мелкоклеточных ядер приводит к увеличению высвобождения КРГ в гипофизарные портальные вены. Наиболее важным физиологическим стимулятором выработки КРГ является циркадный ритмоводитель в гипоталамическом СХЯ. Аргинин вазопрессин (АВП), ко-экспрессирующийся некоторыми нейронами с КРГ, также действует, как стимулятор секреции АКТГ. АВП сам по

себе обладает лишь небольшой секреторной активностью, но он является сильным синергическим стимулятором в сочетании с КРГ и его ролью в физиологической реакции на стресс [25].

СХЯ состоит примерно из 10 тыс. нейронов, расположенных над перекрестом зрительных нервов, и разделено на две части: вентральную («основную») область, получающую информацию от сетчатки и ствола мозга, и дорзальную область («оболочку»), которая представляет собой первичный стимулятор поведенческих и других ритмов [26]. Циклы циркадного ритма синхронизируются в зависимости от смены дня и ночи. Фоновые сигналы окружающей среды воспринимаются меланопсин-содержащими ганглионарными клетками в сетчатке глаза, которые передают импульсы в СХЯ через ретино-гипоталамический тракт, основным нейромедиатором которого является глутамат [27]. Выброс КРГ из паравентрикулярного ядра (ПВЯ) стимулирует высвобождение АКТГ из кортикотрофов в передней доле гипофиза, а затем АКТГ, в свою очередь, способствует секреции кортизола из коры надпочечников. Как и СХЯ, важные стимуляционные центры секреции КРГ также находятся в амигдале и ядрах шва (место происхождения серотонинергических сигналов), а также в голубом пятне ствола мозга, где рас-

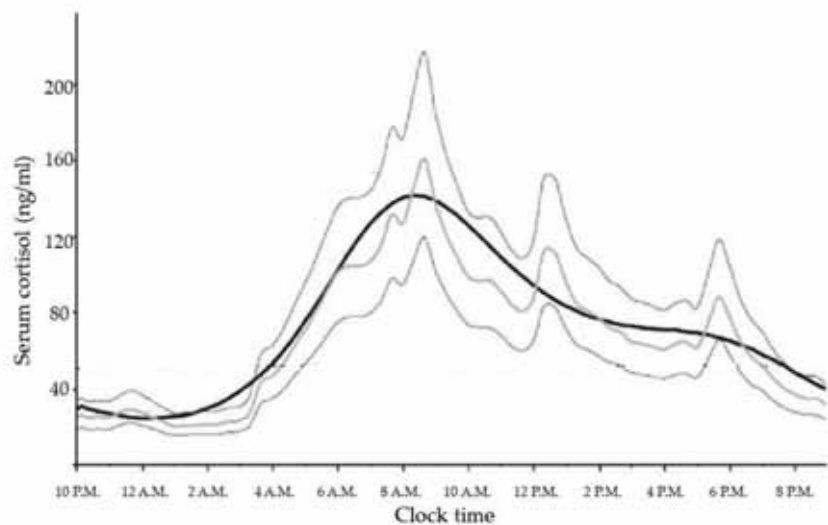


Рис. 1. Суточный ритм секреции кортизола у здоровых добровольцев [23]

положены волокна восходящих норадренергических путей [25]. Наиболее важными нейромедиаторами, действующими на секрецию КРГ, являются серотонин, ацетилхолин, катехоламины и нейропептид Y, но нейроны КРГ также стимулируются иммунной системой при помощи простагландинов и некоторых цитокинов. Ингибирующие центры выделения КРГ находятся в гиппокампе и голубом пятне среднего мозга и в основном опосредуются гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и оксидом азота (NO) [28].

КРГ регулирует секрецию АКТГ двумя способами: он резко стимулирует высвобождение резервов синтезированного АКТГ кортикотрофами в гипофизарные вены, а затем через нижние каменистые синусы во внутренние яремные вены. Более того, КРГ также способствует синтезу новых молекул АКТГ путем активации транскрипции гена молекулы его предшественника проопиомеланокортина (ПОМК) и расщепления полипептидной цепи (процессинг) [29].

АКТГ стимулирует высвобождение кортизола с помощью меланокортинового рецептора 2 типа (MC2R), экспрессирующегося в пучковой и сетчатой зонах надпочечников [30]. Этот механизм опосредуется активностью G-белка, который увеличивает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (сАМФ) (вторичный мессенджер), способствующего высвобождению стероидогенного острого регуляторного (StAR) белка. StAR-

белок, в свою очередь, опосредует транслокацию холестерина во внутреннюю митохондриальную мембрану, где расположен первый стероидогенный фермент [18]. Активность цитоплазматического StAR-белка лимитирует скорость стероидогенеза в надпочечниках.

Надпочечник также содержит гены, лежащие в основе циркадных ритмов, экспрессирующиеся в клубочковой и пучковой зонах и регулирующие чревным нервом, который обеспечивает определенные интервалы времени, в течение которых надпочечники наиболее чувствительны к стимуляции АКТГ [31]. Однако экспрессия циркадных генов в надпочечниках имеет шестичасовую фазу задержки по сравнению с СХЯ [19].

После высвобождения в кровь кортизол циркулирует в «свободной» форме (~5–6 % от общего кортизола плазмы диффундирует в клетки, оказывая биологические эффекты на ткани-мишени) или связывается в основном с двумя белками. Значительная часть кортизола может связываться с «низкоаффинным высокоэффективным белком» альбумином при высокой скорости его секреции; в условиях физиологической секреции кортизол имеет специфический носитель, «высокоаффинный низкоэффективный» кортикостероид-связывающий глобулин (КСГ или транскортин), продуцируемый печенью [29]. Существующие методы позволяют измерить общую концентрацию кортизола (не биологически активного свободного

кортизола), что может стать причиной неточной интерпретации результатов при отклонениях КСГ от референтных значений (например, высокая концентрация КСГ у беременных либо у женщин, принимающих пероральные эстрогены, может приводить к увеличению общей концентрации кортизола или, наоборот, в случае низкого уровня КСГ у пациентов с циррозом печени, быть причиной ложной гипокортизолеми) [24].

Высокая концентрация кортизола по механизму обратной связи подавляет секреторную активность соответствующих зон гипофиза и гипоталамуса, но обратная связь с СХЯ не наблюдается [32].

Влияние терапии глюкокортикоидами на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось

Синтетические глюкокортикоиды
Учитывая широкое использование синтетических ГК, многие пациенты потенциально подвержены риску развития надпочечниковой недостаточности. Недавно опубликованные исследования показали, что в 2008 г. почти 1 % взрослого населения Великобритании перорально получали пероральные ГК, включая 0,79 %, принимающих ГК длительными курсами, продолжительностью более трех месяцев [33, 34].

В табл. 1 представлены наиболее широко используемые синтетические ГК и их характеристики.

Таблица 1. Наиболее широко используемые синтетические глюкокортикоиды и их характеристики [12]. Противовоспалительная и минералокортикоидная активность каждого препарата указана в соответствии с активностью гидрокортизона, принятой за 1. Эквивалентная доза выражается в мг

Синтетические глюкокортикоиды	Эквивалентная доза (мг)	Противовоспалительное действие (по отношению к гидрокортизону)	Минералокортикоидное действие (по отношению к гидрокортизону)	Период полувыведения из организма (ч)
Гидрокортизон	20	1	1	8–12
Кортизона Ацетат	25	0,8	0,8	8–12
Дефлазакорт	5	4	1	< 12
Преднизон	5	4	0,3	12–36
Преднизолон	5	4	0,3	12–36
Триамцинолон	4	5	0	12–36
Метилпреднизолон	4	5	0,5	12–36
Параметазон	2	10	0	—
Дексаметазон	0,75	30	0	36–72
Бетаметазон	0,6	25	0	36–72
Флудрокортизон	Не для противовоспалительного применения	10	250	18–36

Несмотря на ограниченность данных по клиническим эффектам этих препаратов, около 6 % госпитализированных пациентов могут иметь вызванную ГК надпочечниковую недостаточность [35]. Интересно, что новые методы лечения, направленные на улучшение соотношения пользы и риска при терапии ГК (селективные агонисты рецепторов ГК (SEGRA)), которые в настоящее время проходят клинические испытания, вряд ли изменят риск развития надпочечниковой недостаточности. Вероятно, это обусловлено одинаковыми механизмами развития надпочечниковой недостаточности и «терапевтического» противовоспалительного эффекта препаратов ГК [36]. Более того, следует учитывать, что «местное» применение ГК (ингаляционное, внутрисуставное или накожное) становится все более широко распространенным в клинической практике и что потенциальные системные эффекты такого применения не следует недооценивать.

Ингаляционные глюкокортикоиды

В начале 1970-х гг. в качестве первого ингаляционного ГК был предложен беклометазон дипропионат: терапия представляет собой основу поддерживающего лечения персистирующей астмы и рекомендуется в качестве препарата выбора для детей и взрослых. С тех пор было синтезировано несколько новых препаратов (циклесонид, будесонид, флутиказон, мометазон) (табл. 2).

Применение этих соединений значительно уменьшило дозу ГК, необходимую для лечения воспаления, и высказано предположение о снижении риска системных побоч-

ных эффектов благодаря локальному пути введения препарата. Однако в целом это не является истиной: известно, что после вдыхания попадающее в легкие количество вещества поступает в кровоток и в большинстве случаев не метаболизируется до биологически неактивных соединений в дыхательных путях [37]. Оставшаяся часть вдыхаемого соединения обычно проглатывается, всасывается в желудочно-кишечном тракте и может оставаться биодоступной после первого прохождения печени. В случае низких или средних терапевтических доз эти препараты в целом считаются безопасными; однако высокие дозы, используемые в течение длительного времени, могут быть связаны с риском возникновения системных эффектов. Супрессия эндогенного кортизола вследствие воздействия ингаляционных ГК оценивалась по снижению уровня кортизола в суточной моче в систематическом обзоре и мета-анализе. Максимальный эффект в отношении снижения уровня кортизола в суточной моче наблюдается у пациентов, получавших беклометазон, за которыми следуют флутиказон и будесонид, в то время как на фоне терапии циклесонидом значимого снижения уровня кортизола в моче не отмечалось. Однако отсутствие влияния циклесонида на уровень кортизола в суточной моче в большей степени связано с его уникальными фармакокинетическими свойствами, чем с применением новой молекулы [38].

Глюкокортикоиды

для внутрисуставного введения

Внутрисуставные инъекции ГК обычно используются для локального лечения боли в суставах, в

частности в коленном и плечевом [40]. Эта терапия обычно показана для лечения ревматоидного артрита, остеоартрита, кристаллической артропатии или других воспалительных артропатий в случае неэффективности традиционной терапии в отношении редукции болевого синдрома. Даже если введение ГК обычно ограничивается внутрисуставной полостью, была доказана системная абсорбция, что подтверждается благоприятным воздействием на другие суставы, в которые препарат не вводился [41]. Наиболее часто используемыми препаратами являются триамцинолона ацетонид, триамцинолона гексацетонид и метилпреднизолона ацетат, но также используются бетаметазона ацетат, бетаметазона натрия фосфат и дексаметазон [42].

Истинная распространенность третичной надпочечниковой недостаточности при применении этих препаратов неизвестна, а имеющиеся данные основаны на клинических случаях. В то же время отсутствуют четкие клинические рекомендации относительно частоты и интервалов между инъекциями [43]. Рекомендуется выполнять до трех внутрисуставных инъекций ГК в год с минимальным интервалом в 30 дней между инъекциями, чтобы избежать подавления ГН оси [42]. Однако одной дозы может быть достаточно, чтобы вызвать «биохимическое», но не «клиническое» подавление ГН оси, тогда как у пациентов, получающих повторные внутрисуставные инъекции стероидов, может развиваться надпочечная недостаточность после прекращения лечения. Для восстановления ГН оси до исходного уровня обычно

Таблица 2. Ингаляционные синтетические глюкокортикоиды [12, 39]

Ингаляционные синтетические глюкокортикоиды	Рецептор-связывающая активность (относительно дексаметазона = 1)	Пероральная биодоступность (%)	Системный клиренс (л/ч)	Период полувыведения из организма (ч)
Беклометазона дипропионат	0,4	20	150	Неизвестно
Беклометазона-17-монопропионат	13,5	40	120	2,7
Будесонид	9,4	11	84	2,0
Циклесонид	0,12	< 1	152	0,5
Флунизолит	1,8	20	58	1,6
Пропионат флутиказона	18	< 1	66	14,4
Мометазона фураат	23	< 1	53	Неизвестно
Триамцинолона ацетонид	3,6	23	45	3,6

требуется 1–4 недели, но этот период может быть более длительным в зависимости от дозы и частоты инъекций препарата [41].

Важно подчеркнуть, что недиагностированная супрессия коры надпочечников может быть чрезвычайно опасной для детской популяции пациентов, которые могут не знать о признаках и симптомах, а также для спортсменов и тех, кто участвует в экстремальных видах спорта, т.е. подвержены риску травмы, инфекции и острого стресса [44].

Кортикостероиды

для местного применения

ГК для местного применения (табл. 3) обычно всасываются через здоровую кожу, особенно при наличии участков воспаленной и пораженной кожи. Пропионат клобетасола является одним из наиболее мощных ГК для местного применения: его активность оценивается в 600 раз выше, чем у гидрокортизона [45], а использование 2 г в день 0,05 % клобетасола пропионата может привести к снижению уровня кортизола в утренние часы через несколько дней, тогда как при приеме 100 г в неделю могут развиваться ятрогенный синдром Кушинга и надпочечниковая недостаточность [46, 47].

Некоторые авторы сообщили о случаях ятрогенного синдрома Кушинга с последующим подавлением ГН оси из-за местного применения ГК [48]. Побочные эффекты могут появиться в результате прямого всасывания через пораженную кожу, а также слизистую оболочку рта или при случайном проглатывании, что чаще встречается в детском возрасте. Старые данные, собранные в 1986 г., показали положительную взаимосвязь между супрессией коры надпочечников и увеличением уровня кортизола в сыворотке крови после местного использования 1 % гидрокортизона; кроме того, подавление ГН оси было более продолжительным у младенцев по сравнению со взрослыми детьми, так как у младенцев большее отношение поверхности тела к массе тела [46]. Именно по этой при-

чине следует избегать использования сильнодействующих ГК для местного применения у детей в возрасте до 12 лет [45].

Отрицательная обратная связь и глюкокортикоидные рецепторы

Степень подавления центральной нервной системы и гипофиза по механизму обратной связи в сочетании с высвобождением нейропептида гипоталамуса определяет уровень ГК в плазме. Длительное введение супрафизиологических доз ГК снижает способность гипоталамуса и гипофиза реагировать на быструю отмену ГК, что приводит к ятрогенной надпочечниковой недостаточности.

Кортизол, как и другие стероидные гормоны, взаимодействует с цитоплазматическими рецепторами, которые вызывают изменения в транскрипции и трансляции генов [49]. В этом контексте двумя основными рецепторами, представляющими интерес, являются «низкоаффинный с высокой активностью» глюкокортикоидный рецептор (ГР) и «высокоаффинный с низкой активностью» минералокортикоидный рецептор (МР), также называемые рецепторами типа II и типа I соответственно [50].

МР типа I является высокоаффинным по отношению к альдостерону, кортизолу и кортикостерону и имеет аффинность в 3–5 раз ниже по отношению к синтетическому ГК дексаметазону. Количество инактивированных ре-

цепторов типа I МР после лечения дексаметазоном увеличивается на 55–65 %. ГР типа II является высокоаффинным по отношению к дексаметазону и имеет аффинность в 3–5 раз ниже и в 10–20 раз ниже по отношению к кортикостерону и альдостерону соответственно [51]. МР в основном встречаются в органах-мишенях альдостерона, таких как почка, толстая кишка, слюнные железы и специфические области мозга, и в меньшей степени экспрессируются в сердце, сосудистых тканях, адипоцитах и популяциях специфических иммунных клеток [52].

В отличие от МР, ГР более широко экспрессируются в периферических тканях. В некоторых тканях, например в дистальных канальцах почки, действие 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11 β -HSD2), которая превращает активный кортизол в неактивный кортизон, «защищает» МР от воздействия кортизола. Именно поэтому основная активность в регуляции натриево-калиевого баланса и артериального давления в дистальных канальцах опосредуется альдостероном, даже если концентрация кортизола в сыворотке выше. Однако этот механизм может быть нарушен из-за высокой концентрации ГК, которые перекрывают активность 11 β -HSD2, что наблюдается при артериальной гипертензии, обусловленной синдромом Кушинга [29].

Исследования *in vitro* показывают, что ГР и МР реагируют на разные уровни ГК, что позволяет предположить, что вместе они определяют более широкий диапазон чувствительности к этим гормонам [53].

Доказано, что головной мозг более чувствителен к ГК, чем кортикотрофы [53]. Низкий уровень базального кортикостерона активирует как МР, так и ГР в гиппокампе, тогда как гипофиз остается нечувствительным, о чем свидетельствует неспособность эндогенных ГК при остром стрессе активировать ГР в гипофизе [51]. Кроме того, ГР в головном мозге, и особенно в гиппокампе, более чувствительны к циркулирующим уровням ГК, чем гипофиз [51].

Таблица 3. Синтетические ГК для местного применения (активность приведена в соответствии с Европейской классификацией кортикостероидов) [48]	
Активность	Глюкокортикоиды для местного применения
Низкая	Ацетат гидрокортизона 1 % Дипропионат алклометазона 0,05 % Ацетат метилпреднизолона 0,25 %
Средняя	Бутарат клобетасола 0,05 % Бутират гидрокортизона 0,1 % Пивалат флюокорттолона 0,5 %
Высокая	Дипропионат беклометазона 0,025 % Дипропионат бетаметазона 0,05 % Бензоат бетаметазона 0,025 % Валерат бетаметазона 0,1 % Валерат дифлукорттолона 0,1 % Ацетонид фтороцинолона 0,025 % Пропионат флутиказона 0,05 % Флуоцинонид 0,05 %
Очень высокая	Пропионат клобетасола 0,05 % Валерат дифлукорттолона 0,3 % Хальцинонид 0,01 %

Несмотря на то что некоторые МР находятся в передней доле гипофиза, исследования показывают, что ГР-опосредованные эффекты преобладают в гипофизе [54], в то время как ингибирование взаимосвязи мозга и гипофиза зависит в основном от МР [55, 56].

Модели разрушения ГР в специфических областях мозга помогают выявить множественные роли ГР в регуляции ГН оси. У мышей со специфической делецией ГР в переднем мозге наблюдается гиперактивность ГН оси; базальный кортизол, уровень кортизола после стресса и уровень АКТГ повышены [57]. У мышей с делецией ГР в ПВЯ наблюдается значительное снижение ГР-белка в ПВЯ, но нормальные уровни в гипофизе и надпочечниках. Отмечается повышенная иммунореактивность КРГ в ПВЯ, а также повышенные концентрации АКТГ и кортизола в плазме. Делеция ГР в гипофизе ассоциирована с гиперактивностью ГН оси и увеличением уровня АКТГ и кортизола. С другой стороны, делеция МР в переднем мозге вызывает повышение экспрессии ГР в гиппокампе, но не оказывает никакого воздействия на основную синаптическую передачу или на циркадные или постстрессовые концентрации кортизола [57].

Для адекватной секреции АКТГ в ответ на обратную связь с ГК необходим импульс в головном мозге. Сравнение мозговой и гипофизарной чувствительности к обратной связи на животных моделях изучалось на самцах крыс. У животных моделей при поражении медиального базального или паравентрикулярного ядер гипоталамуса уровень АКТГ не реагировал на обратную связь с ГК. У этих моделей без гипофизотропного импульса необходимы сверхфизиологические уровни ГК, чтобы ингибировать экзогенную секрецию АСТН, индуцированную КРГ [58].

Экспериментальная модель мышей, нокаутированных по КРГ, является уникальной системой для определения роли КРГ в регуляции ГН оси [59]. У этих животных базальная мРНК ПОМК гипо-

физа, содержание АКТГ в гипофизе и плазме крови не повышается. В случае адrenaлэктомии концентрация мРНК ПОМК возрастает, и это увеличение меняется при замене ГК, но не на альдостерон. Однако, в отличие от мРНК ПОМК, уровень АКТГ в плазме не увеличивается после адrenaлэктомии: только введение КРГ нокаутированным по КРГ мышам с адrenaлэктомией может в значительной степени восстановить секрецию АКТГ. Эти интересные данные показывают, что увеличение экспрессии гена ПОМК зависит от потери обратной связи с ГК, но секреция АКТГ существенно зависит от КРГ (рис. 2).

Действительно, было продемонстрировано большое количество АКТГ в гипофизе нокаутированных по КРГ мышей, но введение КРГ необходимо для его высвобождения. Обращаясь к клинической практике, эта модель помогает понять, что при надпочечниковой недостаточности потеря обратной связи с ГК сама по себе может увеличить экспрессию гена ПОМК в гипофизе (что указывает на то, что КРГ не является абсо-

лютно необходимым для изменения экспрессии ПОМК в ответ на абсолютный дефицит ГК), но воздействие КРГ необходимо для увеличения секреции АКТГ. Это также может объяснить, почему после отмены ГК после длительного лечения реактивация секреции КРГ является необходимой предпосылкой для восстановления функции ГН оси. КРГ необходим для посттранскрипционных событий, которые ведут к высвобождению АКТГ, и для трофической поддержки надпочечников [59]. Действительно, дефицит КРГ приводит к атрофии надпочечников и снижению чувствительности к различным стрессовым факторам.

Нормальный ответ АКТГ на стимуляцию КРГ у пациентов, переставших принимать ГК, еще раз подтверждает, что подавление, вероятно, связано с продолжающимся дефицитом КРГ, а не подавлением секреции АКТГ [60].

Более того, опосредованное ГР ингибирование обратной связи в гипофизе происходит только при длительном приеме ГК, который приводит к неблагоприятным периферическим эффектам [5]. Сле-

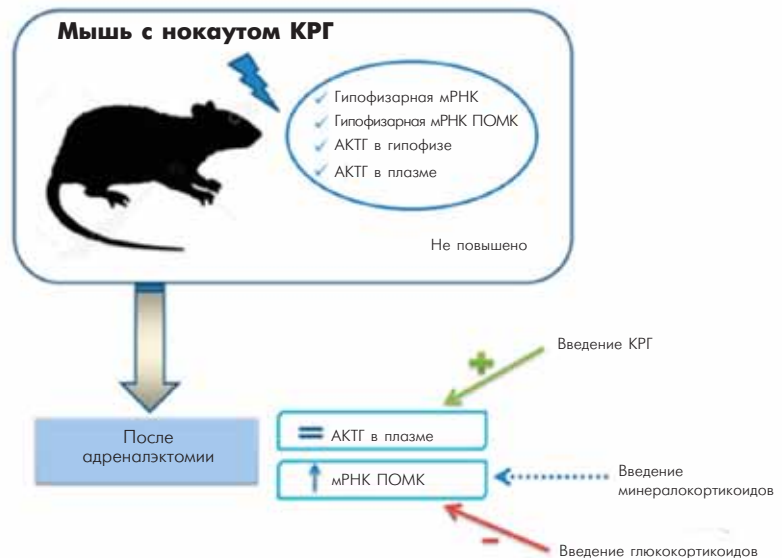


Рис. 2. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) у мыши с нокаутом по КРГ, участвующий в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГА) оси [59]. В моделях с нокаутом по КРГ после адrenaлэктомии повышается уровень проопиомеланокортина (ПОМК) мРНК, но не адrenокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме. Глюкокортикоиды, но не минералокортикоиды (синяя пунктирная стрелка) снижают увеличение уровня ПОМК, вызванное адrenaлэктомией. Введение КРГ в значительной мере восстанавливает секрецию АКТГ

довательно, ингибирование эндогенной секреции кортизола является важным маркером системной активности синтетических ГК. В физиологических условиях кортизол может непосредственно ингибировать транскрипцию ПОМК и секрецию АКТГ, а также опосредованно угнетать секрецию АКТГ, уменьшая секрецию КРГ [50], которая, как упоминалось ранее, представляет собой важный регулятор высвобождения АКТГ.

Синтетические ГК, в свою очередь, ингибируют экспрессию ПОМК в гипофизе путем связывания ГР с отрицательным промотором гена ПОМК [61]. При отсутствии лиганда ГР сохраняется в цитозоле в шаперон-содержащем мультипротеиновом комплексе, который является аффинным по отношению к лиганду. При связывании с гормоном ГР перемещается в ядро, выступая в роли транскрипционного фактора. Субъединицы ГР гомодимеризуются и связывают ДНК с ГК-реагирующими элементами (ГРЭ), расположенными рядом с генами-мишенями. ГРЭ-связанный ГР рекрутирует множественные транскрипционные коактиваторные комплексы, которые стимулируют транскрипцию [61].

Более того, в этих механизмах также могут участвовать различные транскрипционные факторы [29]. Ингибирование обратной связи ГК происходит в нескольких временных областях, называемых быстрыми, отложенными (или промежуточными) и медленными обратными связями [62]. Так называемая быстрая обратная связь — это быстрый негеномный механизм действия, наличие которого было доказано у крыс [63], хотя имеются данные, свидетельствующие о наличии аналогичного механизма у людей [64].

В предыдущих исследованиях отрицательной обратной связи у людей в основном использовался мощный агонист ГК дексаметазон для ингибирования активности ГН оси в течение длительного промежутка времени: в клинической практике этот механизм используется для подтверждения

диагноза синдрома Кушинга, характеризующегося потерей способности реагирования ГН оси на обратную связь с ГК [66]. Однако литературные данные о механизме быстрого ингибирования ГК активности ГН оси неоднозначны: существуют доказательства у крыс *in vivo*, что это связано с МР-опосредованным процессом [63], но исследования *ex vivo* не предполагают вмешательства МР [66]. Основное ограничение исследований заключается в том, что они не учитывают обратную связь от эндогенных импульсов кортизола, которые действуют быстрее и активнее, чем ГР, так и МР.

Другие данные свидетельствуют о том, что у человека как ГР, так и МР вовлечены в отрицательную обратную связь, при этом ГР осуществляют быструю негеномную обратную связь в передней доле гипофиза, а МР реагируют на более высокие уровни ГК. В этом отношении, по-видимому, задействованы оба рецептора, которые оказывают различные временные эффекты и обеспечивают механизм обратной связи с широким диапазоном чувствительности. Такое быстрое ингибирование обратной связи в основном зависит от ГР, не зависит от КРГ, происходит преимущественно в передней доле гипофиза и только блокирует регулируемый путь высвобождения АКТГ [67]. Фактически циркулирующие концентрации пептида ПОМК не изменяются, что указывает на то, что эффект быстрой обратной связи определенно нацелен на секрецию АКТГ и снижается только вследствие предварительного воздействия антагонистов ГР, а не антагонистов МР.

Отложенная обратная связь и медленная обратная связь, отражающая длительное воздействие ГК в течение нескольких дней или недель, влияет как на базальную, так и на стимулированную активность гипоталамо-гипофизарной системы. Действительно, когда длительное воздействие ГК превышает среднюю выработку кортизола на протяжении 24 часов, способность ГН оси первоначально реагировать на стимуляцию и в

конечном счете поддерживать базальную активность подавляется [50]. Уровни АКТГ и его антиапоптотические эффекты на кору надпочечников снижаются.

Отложенная обратная связь наиболее ярко выражена в течение 1–2 часов, в то время как медленная обратная связь проявляется в течение нескольких часов. Этот механизм в основном происходит на уровне гипофиза через ГР типа II [68].

АВП задней доли гипофиза также реагирует на уровни ГК у собак и людей [69]. Базальная концентрация мРНК АВП у мышей с нокаутом по КРГ повышается. То же наблюдалось и в процессе других исследований на крысах, продемонстрировавших повышение мРНК КРГ в мелкоклеточной части при уменьшении концентрации кортикостерона в плазме [70].

Адреналэктомия у мышей с нокаутом по КРГ определяет дальнейшее увеличение мРНК АВП гипоталамуса, демонстрируя их способность реагировать на абсолютный дефицит ГК примерно так же, как и у неночкаутированных мышей [59]. У мышей с нокаутом по КРГ (у животных с адреналэктомией и у интактных животных) наблюдалась различная экспрессия в генах АВП и ПОМК [59]. Вероятно, это связано с подавляющим эффектом альдостерона, повышенной чувствительностью к низким концентрациям ГК или нормальной регуляцией этих показателей низкими уровнями ГК [71].

Поскольку очень сложно установить *in vivo* противовоспалительное и минералокортикоидное действие синтетических ГК, в своих исследованиях Grossmann и др. [65] оценивали эти эффекты, используя анализ чГР-зависимой трансактивации ГР человека *in vitro* (клетки CV-1). Затем они сравнивали минералокортикоидную активность различных синтетических кортикостероидов в эквивалентном анализе, отличающемся наличием МР человека (чМР) вместо чГР. Несмотря на то что некоторые результаты согласуются с показателями активности ГК и МК, указанными в литературе, необходимо учитывать неко-

торые важные наблюдения. Например, несмотря на то что активность ГК дексаметазона *in vivo*, как сообщается, несколько выше или равна таковой ГК бетаметазона, авторы наблюдали умеренно более высокую трансактивационную активность бетаметазона по сравнению с дексаметазоном. Более того, было подтверждено, что альдостерон (который часто описывается как не обладающий ГК активностью) демонстрирует ГР-опосредованную трансактивацию в концентрациях по отношению к кортизолу, которые не достигаются ни при первичном гиперальдостеронизме, ни при заместительной терапии флудрокортизоном [65].

Биологическая активность кортизона и преднизона зависит от активации после первого прохождения печени 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой типа 1 (11 β -HSD1) [72]. Именно по этой причине, когда эти соединения вводятся в ткань без 11 β -HSD1, они не демонстрируют биологическую активность.

Что касается активности МК, то о ней имеется меньше данных. Прежде всего, хорошо известно, что помимо трансактивации, МК активность в тканях-мишенях регулируется 11 β -HSD2, которая локализуется с МР и инактивирует 11-гидроксистероиды до соответствующих 11-оксипроизводных [73]. Кроме того, присутствие $\beta\alpha$ -метильной группы снижает МК активность *in vivo*, как было доказано для $\beta\alpha$ -метилпреднизолона, который демонстрирует меньшую МК активность, но более высокую ГК активность по сравнению с преднизолоном [65].

Дефлазакорт демонстрирует очень низкую МК активность, доказывая мнение, что он вызывает меньше побочных эффектов МК, чем некоторые из давно существующих стероидов. Однако другие исследования свидетельствуют, что этот препарат быстро метаболизируется в дезацетилдефлазакорт [74], который, в свою очередь, демонстрирует некоторую МК активность [65].

Однако механизмы, регулирующие активность синтетических

ГК, более сложны: на самом деле необходимо учитывать, что связывание рецепторов является лишь предпосылкой более чувствительного процесса трансактивации и что не всегда существует корреляция для всех препаратов между «аффинностью связывания» и «трансактивацией» [65]. К примеру, в отношении триамцинолона его относительно низкая аффинность по отношению к рецепторам МР и ГР контрастирует с его высокой активностью *in vivo* [165].

Кроме того, механизмы *in vitro* отличаются от условий *in vivo* по нескольким аспектам (ферменты, метаболизирующие стероиды, и различные концентрации белков теплового шока).

Клинические последствия: третичный гипокортицизм и острая надпочечниковая недостаточность

В нескольких исследованиях оценивалось возникновение гипокортицизма и острой надпочечниковой недостаточности, вызванных ГК, среди пациентов, получавших ингаляционные и локальные ГК, а также у пациентов, получавших высокие дозы ГК при лечении гематологических и ревматологических заболеваний. Кроме того, исследования ВИЧ-инфицированных пациентов были сосредоточены на возможном взаимодействии между ГК и антиретровирусными препаратами [75–77]. Однако, учитывая существенные различия в диагностических критериях надпочечниковой недостаточности, объективная оценка реальной заболеваемости невозможна. Наиболее важным параметром в этом смысле является варибельность методов, используемых для оценки надпочечниковой недостаточности: тест с АКТГ используется наиболее часто при приеме как стандартных, так и низких доз, но также имели место и другие методы, включая тесты на толерантность к инсулину и стимуляцию КРГ [17]. Выбор наиболее подходящего теста для оценки функции ГН оси по-прежнему широко обсуждается. Кроме того, для каждого теста использовались разные пороговые

значения с различной степенью чувствительности и специфичности [24]. Согласно данным некоторых крупнейших наблюдательных исследований, распространенность варьирует от 14 до 63 % [17].

Побочные эффекты на функцию ГН оси чаще встречаются у пациентов, принимающих другие лекарства, которые могут влиять на фармакодинамику ГК и потенцировать их эффекты.

Одновременное применение препаратов, которые действуют на активность цитохрома P450 3A4, может увеличить биодоступность синтетических кортикостероидов, что приводит к развитию ятрогенного синдрома Кушинга и увеличению степени подавления ГН оси. Сообщалось о нескольких клинических случаях ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно принимавших ингибитор протеазы ВИЧ ритонавир (RTV) и триамцинолон [75]. Интересно, что прекращение приема ритонавира способствует снижению уровня триамцинолона в сыворотке и восстановлению активности ГН оси. Другие случаи взаимодействия, приводящие к ятрогенному синдрому Кушинга и третичной надпочечниковой недостаточности, были описаны у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших ритонавир и ингаляционные ГК [76]. Такой же механизм был зарегистрирован у пациентов, получавших внутрисуставные ГК [42] или ГК для местного применения вместе с ингибиторами протеазы, итраконазолом, макролидами и дилтиаземом [45].

Кроме того, на фармакокинетику ГК могут влиять другие различные факторы. Исследование 54 пациентов разного возраста при оральном и внутривенном введении метилпреднизолона и преднизолона показывает, что у 20 % пациентов наблюдается необычная кинетика без ясной причины. Другие результаты свидетельствовали о различном всасывании ГК и снижении периода полувыведения у пациентов старшего возраста [78].

Неясно, влияет ли увеличение дозы и продолжительности терапии ГК на риск развития надпочечнико-

вой недостаточности: некоторые авторы не обнаружили никакой зависимости между дозой или продолжительностью терапии и надпочечниковой недостаточностью [13], тогда как другие обнаружили, что кумулятивная доза и продолжительность лечения ассоциированы с повышением риска надпочечниковой недостаточности [79].

Несмотря на то что тяжелые осложнения, такие как острая надпочечниковая недостаточность, редко встречаются при вторичном гипокортицизме, вероятность этого следует учитывать у пациентов с третичной надпочечниковой недостаточностью, в особенности при острых стрессовых ситуациях (например, хирургическое вмешательство или инфекционный процесс).

В своей работе Smans и соавт. ретроспективно оценили встречаемость адреналового криза в группе пациентов, страдающих надпочечниковой недостаточностью, в течение 30 лет и пытались установить факторы риска. Как упоминалось ранее, третичная надпочечниковая недостаточность присутствовала у 6 % наблюдаемых пациентов (28 человек) и была вызвана длительным применением ГК для лечения воспалительных заболеваний, а также длительным применением ингаляционных ГК или кортикостероидов для местного применения. Интересно, что встречаемость адреналового криза составляет 15,1 на 100 пациентов в год (ПГ) при третичной надпочечниковой недостаточности, тогда как этот показатель ниже (и сопоставим с данными предыдущих исследований) для пациентов с первичной (5,2/100 ПГ) и вторичной (3,6/100 ПГ) надпочечниковой недостаточностью. Учитывая все случаи надпочечниковой недостаточности, наиболее важным фактором риска адреналового криза является инфекция (в основном гастроэнтерит и бронхолегочная инфекция), но примерно у 30 % пациентов с третичной надпочечниковой недостаточностью адреналовый криз возникает после снижения дозы ГК [35].

Клинический парадокс, часто наблюдающийся у пациентов, принимавших синтетические ГК, в частности

после резкого прекращения или слишком быстрого отказа от ГК, заключается в том, что у них одновременно могут присутствовать признаки и симптомы как гиперкортицизма, так и клинические и биохимические признаки подавления ГН оси и надпочечниковой недостаточности. Таким образом, наиболее важной задачей является выявление пациентов с подозрением на супрессию ГН оси. Как упоминалось ранее, любой тип препаратов ГК ассоциирован с определенным риском. Разумеется, эффективность, доза и продолжительность использования ГК являются важными, хоть и относительными факторами подавления ГН оси. Препараты длительного действия дольше остаются в тканях, что вызывает длительное повышение кортизола в крови и увеличивает вероятность подавления ГН оси [12]: действительно, гидрокортизон и кортизон ацетат являются наименее супрессивными агентами, тогда как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и триамцинолон умеренно подавляют ГН ось. Дексаметазон является наиболее мощным супрессором АКТГ (что демонстрирует его использование в диагностике синдрома Кушинга). Более того, системная терапия с большей вероятностью подавляет ГН ось, другие пути введения (ингаляционный, местное применение, внутривенное введение) вызывают подавление ГН оси в зависимости от биодоступности препарата [80].

Согласно данным литературы [81], у пациентов, получавших дозу ГК, сравнимую с более чем 20 мг преднизона в день в течение более трех недель, подавление ГН оси является «вероятным». Однако это верно и для пациентов, получавших от 5 мг и более преднизона вечером/перед сном в течение более нескольких недель. Действительно, вечерний прием ГК, как правило, подавляет нормальный ранний утренний всплеск секреции АКТГ, что приводит к более сильному подавлению функции надпочечников. Более того, у любого пациента с кушингоидной внешностью существует риск возникновения третичной надпочечниковой недостаточности. Для этих пациентов нет необходимости проводить тесты

для оценки функции ГН оси, но их следует лечить так, как в случае вторичной надпочечниковой недостаточности. При приеме преднизолон в дозе 10–20 мг в день более трех недель или в дозе менее 10 мг в день в течение более чем нескольких недель (но не в качестве одноразовой дозы перед сном) отмечается средний или неуточненный риск развития вторичной надпочечниковой недостаточности. В случае отмены терапии ГК вышеупомянутым пациентам целесообразно постепенное снижение дозы. Проведение функциональных тестов не обязательно, за исключением резкой отмены препаратов или риска острого стресса (например, оперативного вмешательства).

Продолжительность приема и кумулятивная доза ГК также играют важную роль в подавлении ГН оси [82], угнетение которой маловероятно при лечении в течение менее трех недель (любая доза) или при приеме преднизона один раз в два дня в дозе менее 10 мг. На самом деле есть четкое доказательство того, что пациенты подвергаются более низкому риску развития надпочечниковой недостаточности, если они принимают ГК через день с самого начала или при переходе на такую схему приема препарата до подавления ГН оси [83].

Однако может наблюдаться индивидуальное изменение функции ГН оси после отказа от приема ГК, которое может быть вызвано индивидуальным изменением чувствительности к ГК. Продемонстрировано, что риск подавления функции надпочечников после 7-дневного лечения преднизолоном увеличивается у пациентов с низким уровнем кортизола в тесте подавления дексаметазоном [84]. Индивидуальные различия в чувствительности к ГК важны для оценки риска развития индуцированной ГК надпочечниковой недостаточности. Лежащие в основе механизмы могут быть различными, варьируя от фармакокинетических и фармакодинамических свойств используемых препаратов до генетической предрасположенности [85]. Некоторые часто встречающиеся однонуклеотидные полиморфизмы (SNP),

включающие ГАМК-рецепторы, опиоидные рецепторы, α_2 -адренергические рецепторы, транспортер серотонина, катехин-О-метилтрансферазу, МР и ГР, ассоциированы с изменениями реакционной способности ГН оси [86]. Большинство полиморфизмов ГР связано с потерей функции и часто с устойчивостью к ГК [87], но также существуют полиморфизмы ГР с мутацией с приобретением функции. К примеру, изоформа hGR DL-2 имеет сниженный потенциал трансактивации более чем на 90 %. С другой стороны, было установлено, что SNP A829G увеличивает потенциал трансактивации ГР [88]. Присутствие SNP A214G или T962C приводит к уменьшению ответа после стимуляции гидрокортизоном и дексаметазоном [89].

Выводы

Несмотря на эффективное применение стероидов при различной патологии (ревматические, легочные, гастроэнтерологические и кожные заболевания), побочные эффекты, вызванные синтетическими ГК, обычно требуют снижения дозы препарата, как только достигнута ремиссия заболевания. Однако необходимо осторожное снижение дозы препарата не только для предотвращения рецидива основного заболевания, но и возможного развития вторичной надпочечниковой недостаточности вследствие подавления ГН оси. Эффекты синтетических ГК опосредуются связыванием с ГР и МР. Функция ГН оси основана на хорошо известном механизме отрицательной обратной связи, который, по-видимому, включает ГР, в основном локализованные в гипофизе. Несколько факторов определяют степень подавления ГН оси во время терапии ГК, такие как тип ГК, способ введения, кумулятивная доза и продолжительность лечения, а также возможная комбинация с другими препаратами, которые могут увеличить биодоступность ГК. Существуют значительные различия в индивидуальной физиологии, которые могут объяснить, почему у некоторых пациентов наблюдаются изменения функции ГН оси в отличие от других. Обнаружение множества изоформ ГР в результате альтернативного сплай-

синга [90] приводит к пониманию молекулярной основы этих различий в чувствительности к ГК [91].

Таким образом, задача будущих исследований — оценить влияние различных генетических профилей на клиническую практику.

Литература

1. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs // *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 1711–1723.
2. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids // *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 233–247.
3. Herman J.P., McKlveen J.M., et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response // *Compr. Physiol.* 2016; 6 603–621.
4. Russell G.M., Kalafatakis K., Lightman S.L. The importance of biological oscillators for hypothalamic-pituitary-adrenal activity and tissue glucocorticoid response: Coordinating stress and neurobehavioural adaptation // *J. Neuroendocrinol.* 2015; 27 378–388.
5. Adcock L.M., Mumby S. Glucocorticoids // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237 171–196.
6. Bazso A., Szappanos A., et al. The importance of glucocorticoid receptors in systemic lupus erythematosis. A systematic review // *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 349–351.
7. Busillo J.M., Cidlowski J.A. The five rs of glucocorticoid action during inflammation: Ready reinforce repress resolve and restore // *Trends Endocrinol. Metab.* 2013; 24 109–119.
8. Schacke H., Docke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids // *Pharmacol. Ther.* 2002; 96 23–43.
9. Dibas A., Yorio T. Glucocorticoid therapy and ocular hypertension // *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 787 57–71.
10. Chabre O. Cushing syndrome: Physiopathology etiology and principles of therapy // *Presse Med.* 2014; 43 376–392.
11. Hopkins R.L., Leinung M.C. Exogenous cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2005; 34 371–384.
12. Chrousos G.P., Pavlakis A.N., Magiakou M.A. Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression. Endotext [Internet]. 2011. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279156/> (accessed on 1 September 2017).
13. Schlaghecke R., Kornely E., et al. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone // *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 226–230.
14. Dinsen S., Baslund B., et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself // *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 714–720.
15. Streck W.F., Lockwood D.H. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids // *Am. J. Med.* 1979; 66 910–914.
16. Mendoza-Cruz A.C., Wargon O., et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery following prolonged prednisolone therapy in infants // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 E1936–E1940.
17. Joseph R.M., Hunter A.L., et al. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016; 46 133–141.

18. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology biochemistry and physiology of human steroidogenesis and its disorders // *Endocr. Rev.* 2011; 32 81–151.
19. Chan S., Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2010; 1 129–138.
20. Lin H.V., Accili D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease // *Cell Metab.* 2011; 14 9–19.
21. Van Cauter E., Leproult R., Kupfer D.J. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81 2468–2473.
22. Sharma M., Palacios-Bois J., et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging // *Biol. Psychiatry* 1989; 25 305–319.
23. Debono M., Ghobadi C., et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 1548–1554.
24. Paragliola R.M., Corsello S.M. Secondary adrenal insufficiency: From the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment // *Minerva Endocrinol.* 2017.
25. Locatelli V., Bresciani E., et al. Central nervous system-acting drugs influencing hypothalamic-pituitary-adrenal axis function // *Endocr. Dev.* 2010; 17 108–120. ?
26. Hastings M.H., Herzog E.D. Clock genes oscillators and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei // *J. Biol. Rhythms* 2004; 19 400–413.
27. De Vries M.J., Nunes Cardozo B., et al. Glutamate immunoreactivity in terminals of the retinohypothalamic tract of the brown norwegian rat // *Brain Res.* 1993; 612 231–237.
28. Calogero A.E. Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neuron // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995; 771 31–40.
29. Raff H., Sharma S.T., Nieman L.K. Physiological basis for the etiology diagnosis and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia // *Compr. Physiol.* 2014; 4 739–769.
30. Cone R.D., Mountjoy K.G. Molecular genetics of the acth and melanocyte-stimulating hormone receptors // *Trends Endocrinol. Metab.* 1993; 4 242–247.
31. Oster H., Damerow S., et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock // *Cell Metab.* 2006; 4 163–173.
32. Chung S., Son G.H., Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications // *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 1812 581–591.
33. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Description of oral glucocorticoid prescriptions in general population // *Rev. Med. Interne* 2011; 32 594–599.
34. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the uk over the past 20 years // *Rheumatol. Oxf.* 2011; 50 1982–1990.
35. Smans L.C., Van der Valk E.S., et al. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency // *Clin. Endocrinol. Oxf.* 2016; 84 17–22.
36. Schacke H., Schottelius A., et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101 227–232.
37. Gulliver T., Morton R., Eid N. Inhaled corticosteroids in children with asthma: Pharmacologic determinants of safety and

- efficacy and other clinical considerations // *Paediatr. Drugs* 2007; 9 185–194.
38. Kowalski M.L., Wojciechowski P., et al. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and quantitative analysis // *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 9–17.
 39. Kelly H.W. Comparison of inhaled corticosteroids: An update // *Ann. Pharmacother.* 2009; 43 519–527.
 40. Caldwell J.R. Intra-articular corticosteroids. Guide for selection and indications for use // *Drugs* 1996; 52 507–514.
 41. Habib G.S. Systemic effects of intra-articular corticosteroids // *Clin. Rheumatol.* 2009; 28 749–756.
 42. Johnston P.C., Lansang M.C., et al. Intra-articular glucocorticoid injections and their effect on hypothalamic-pituitary-adrenal (hpa)-axis function // *Endocrine* 2015; 48 410–416.
 43. Arroll B., Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: Meta-analysis // *BMJ* 2004; 328 869.
 44. Duclos M., Guinot M., et al. High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39 1036–1043.
 45. Tempark T., Phatarakijirund V., et al. Exogenous cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: Case report and review literature // *Endocrine* 2010; 38 328–334.
 46. Turpeinen M., Salo O.P., Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease // *Br. J. Dermatol.* 1986; 115 475–484.
 47. Kelly A., Nelson K., et al. Iatrogenic cushing's syndrome // *Br. Med. J.* 1972; 4 114. ?
 48. Decani S., Federighi V., et al. Iatrogenic cushing's syndrome and topical steroid therapy: Case series and review of the literature // *J. Dermatol. Treat.* 2014; 25 495–500.
 49. Rousseau G.G. Fifty years ago: The quest for steroid hormone receptors // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 375 210–13.
 50. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2005; 34 271–292.
 51. Spencer R.L., Young E.A., et al. Adrenal steroid type i and type ii receptor binding estimates of in vivo receptor number occupancy and activation with varying level of steroid // *Brain Res.* 1990; 514 37–48.
 52. Chapman K., Holmes M., Seckl J. 11-hydroxysteroid dehydrogenases. Intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action // *Physiol. Rev.* 2013; 93 1139–1206.
 53. Arriza J.L., Simerly R.B., et al. The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response // *Neuron* 1988; 1 887–900.
 54. De Kloet R., Wallach G., McEwen B.S. Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary // *Endocrinology* 1975; 96 598–609.
 55. Dallman M.F., Levin N., et al. Pharmacological evidence that inhibition of diurnal adrenocorticotropin secretion by corticosteroids is mediated via type i corticosterone-prefering receptors // *Endocrinology* 1989; 124 2844–2850.
 56. Young E.A., Lopez J.F., et al. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 3339–3345.
 57. Arnett M.G., Muglia L.M., et al. Genetic approaches to hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation // *Neuropsychopharmacology* 2016; 41 245–260.
 58. Levin N., Shinsako J., Dallman M.F. Corticosterone acts on the brain to inhibit adrenalectomy-induced adrenocorticotropin secretion // *Endocrinology* 1988; 122 694–701.
 59. Muglia L.J., Jacobson L., et al. Corticotropin-releasing hormone links pituitary adrenocorticotropin gene expression and release during adrenal insufficiency // *J. Clin. Investig.* 2000; 105 1269–1277.
 60. Schulte H.M., Chrousos G.P., et al. The corticotropin-releasing hormone stimulation test: A possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 58 1064–1067.
 61. Kassel O., Herrlich P. Crosstalk between the glucocorticoid receptor and other transcription factors: Molecular aspects // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007; 275 13–29.
 62. Keller-Wood M.E., Dallman M.F. Corticosteroid inhibition of acth secretion // *Endocr. Rev.* 1984; 5 1–24.
 63. Atkinson H.C., Wood S.A., et al. Corticosteroids mediate fast feedback of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis via the mineralocorticoid receptor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294 1011–1022.
 64. Fehm H.L., Voigt K.H., et al. Differential and integral corticosteroid feedback effects on acth secretion in hypoadrenocorticism // *J. Clin. Investig.* 1979; 63 247–253.
 65. Grossmann C., Scholz T., et al. Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in cv-1 cells: A comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties // *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151 397–406.
 66. Karst H., Berger S., et al. Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102 19204–19207.
 67. Russell G.M., Henley D.E., et al. Rapid glucocorticoid receptor-mediated inhibition of hypothalamic-pituitary-adrenal ultradian activity in healthy males // *J. Neurosci.* 2010; 30 6106–6115.
 68. Dayanithi G., Antoni F.A. Rapid as well as delayed inhibitory effects of glucocorticoid hormones on pituitary adrenocorticotropin hormone release are mediated by type ii glucocorticoid receptors and require newly synthesized messenger ribonucleic acid as well as protein // *Endocrinology* 1989; 125 308–313.
 69. Raff H. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion // *Am. J. Physiol.* 1987; 252 R635–R644.
 70. Mouri T., Itoi K., et al. Colocalization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus // *Neuroendocrinology* 1993; 57 34–39.
 71. Whitnall M.H. Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system // *Prog. Neurobiol.* 1993; 40 573–629.
 72. Diederich S., Eigendorff E., et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: An important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 5695–5701.
 73. Funder J.W. Apparent mineralocorticoid excess // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 165 151–153.
 74. Assandri A., Buniva G., et al. Pharmacokinetics and metabolism of deflazacort in the rat dog monkey and man // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1984; 171 9–23.
 75. Song Y., Schroeder J.R., Bush L.M. Iatrogenic cushing syndrome and secondary adrenal insufficiency related to concomitant triamcinolone and ritonavir administration: A case report and review // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care* 2014; 13 511–514.
 76. Saberi P., Phengrasamy T., Nguyen D.P. Inhaled corticosteroid use in hiv-positive individuals taking protease inhibitors: A review of pharmacokinetics case reports and clinical management // *HIV Med.* 2013; 14 519–529.
 77. Wassner C., Maiti S., et al. Iatrogenic adrenal insufficiency secondary to combination therapy with elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and interlaminal triamcinolone injection in an aids patient // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care* 2017.
 78. Hill M.R., Szefer S.J., et al. Monitoring glucocorticoid therapy: A pharmacokinetic approach // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 48 390–398.
 79. Jamilloux Y., Liozon E., et al. Recovery of adrenal function after long-term glucocorticoid therapy for giant cell arteritis: A cohort study // *PLoS ONE* 2013; 8 e68713.
 80. Alves C., Robazzi T.C., Mendonca M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: Clinical practice recommendations // *J. Pediatr. (Rio. J.)* 2008; 84 192–202.
 81. Guaraldi F., Karamouzian L., et al. Secondary adrenal insufficiency: Where is it hidden and what does it look like? // *Front. Horm. Res.* 2016; 46 159–170.
 82. Krasner A.S. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency // *JAMA* 1999; 282 671–676.
 83. Henzen C., Suter A., et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term high-dose glucocorticoid treatment // *Lancet* 2000; 355 542–545.
 84. Neidert S., Schuetz P., et al. Dexamethasone suppression test predicts later development of an impaired adrenal function after a 14-day course of prednisone in healthy volunteers // *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162 943–949.
 85. Song Q.Q., Xie W.Y., et al. Genetic variation in the glucocorticoid pathway involved in interindividual differences in the glucocorticoid treatment // *Pharmacogenomics* 2017; 18 293–316.
 86. Derijk R.H. Single nucleotide polymorphisms related to hpa axis reactivity // *Neuroimmunomodulation* 2009; 16 340–352.
 87. Manenschijs L., van den Akker E.L., et al. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1179 179–198.
 88. Green T.L., Tung K., et al. A novel human glucocorticoid receptor snp results in increased transactivation potential // *Biochem. Biophys. Res.* 2017; 9 140–145.
 89. Baker A.C., Chew V.W., et al. Single nucleotide polymorphisms and type of steroid impact the functional response of the human glucocorticoid receptor // *J. Surg. Res.* 2013; 180 27–34.
 90. Ramamoorthy S., Cidlowski J.A. Corticosteroids: Mechanisms of action in health and disease // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2016; 42 15–31.
 91. Koper J.W., van Rossum E.F., van den Akker E.L. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease // *Steroids* 2014; 92 62–73.