

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.3.006>
УДК 612.018.2-017.1:577.171.6



Голюченко О.А., Осочук С.С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Реализация иммуотропных эффектов глюкокортикоидов: роль глюкокортикоидных рецепторов, транспортных и регуляторных систем. Обзор

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Голюченко О.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Осочук С.С.

Подана: 18.04.2022

Принята: 30.05.2022

Контакты: goluchenkoolga@gmail.com

Резюме

В настоящее время возрастает актуальность изучения тонких молекулярных механизмов реализации иммуномодулирующих эффектов глюкокортикоидов с целью прогнозирования индивидуальных особенностей реагирования на различные внешние воздействия, в том числе инфекции, хронический стресс, а также развития аутоиммунных заболеваний. В обзоре обсуждаются иммуотропные эффекты глюкокортикоидов с учетом факторов регуляции их секреции и механизмы реализации этих эффектов. Особое внимание уделяется роли глюкокортикоидных рецепторов, а также систем транспорта и деградации кортизола. Представлены современные научные данные о структуре, вариабельности и особенностях функционирования глюкокортикоидного рецептора, роли полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора, систем посттрансляционной модификации в многообразии эффектов кортизола. Появление новых данных, касающихся иммуотропных эффектов глюкокортикоидных гормонов, обосновывает проведение дальнейших исследований, направленных на выявление экспрессии полиморфных генов с целью более глубокой персонализации профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, глюкокортикоидный рецептор, полиморфизм, иммунная система, воспаление

Haliuchenka V., Asachuk S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Glucocorticoids Immunotropic Effects Realization: the Role of Glucocorticoid Receptors, Transport and Regulatory Systems. The Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text – Haliuchenka V.; the concept and design of the study, editing – Asachuk S.

Submitted: 18.04.2022

Accepted: 30.05.2022

Contacts: goluchenkoolga@gmail.com

Abstract

Currently, the topicality of studying of the fine molecular mechanisms of glucocorticoids immunomodulatory effects is increasing in order to predict the individual features of the response to various external influences, including infections, chronic stress, and the development of autoimmune diseases. The review discusses the immunotropic effects of glucocorticoids, taking into account the factors regulating their secretion, and the mechanisms of these effects. Particular attention is paid to the glucocorticoid receptors role, as well as the systems of cortisol transport and degradation. Modern scientific data on the structure, variability and features of the glucocorticoid receptor functioning are presented, as well as on the role of glucocorticoid receptor gene polymorphism and post-translational modification systems in the variety of cortisol effects. The emergence of new data regarding the immunotropic effects of glucocorticoid hormones justifies further research aimed at identifying the expression of polymorphic genes in order to deeper personalization of preventive and therapeutic measures.

Keywords: glucocorticoids, glucocorticoid receptor, polymorphism, immune system, inflammation

■ ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды (ГК) являются важнейшими физиологическими регуляторами метаболизма, артериального давления, функционирования системы иммунитета, системного адаптивного ответа на физический и психологический стресс [1]. Повышенное содержание кортизола в крови сопровождается изменением ряда показателей иммунной и липидтранспортной системы, что в свою очередь приводит к изменению иммунологической реактивности и метаболическим сдвигам [2, 3]. Реализация эффектов ГК осуществляется преимущественно за счет связывания со специфическим рецептором. Рецепторы к ГК имеются в клетках практически всех тканей организма человека, в том числе в клетках иммунной системы [4, 5]. Однако эффекты повышения содержания кортизола не являются универсальными и однонаправленными, что можно объяснить полиморфизмом гена кортизольного рецептора, различной его экспрессией в клетках, особенностями взаимодействия субъединиц с другими

участниками регуляторов метаболизма, а также активностью 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы (11 β -ОН ДГ) и связыванием с транспортными белками плазмы [6].

В настоящее время появились новые данные, способствующие более глубокому пониманию молекулярных механизмов реализации эффектов глюкокортикоидов и их регуляции, которые позволяют обосновать необходимость изучения полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора (ГР), экспрессии РНК и активности синтеза самого ГР в клетках иммунной системы, а также гидроксирования, дегидратации и транспорта кортизола пациентов, страдающих частыми инфекционными заболеваниями или имеющих высокий риск их развития.

Глюкокортикоиды и иммунная система

Изучение роли ГК в регуляции функции иммунитета в настоящее время приобретает все большую актуальность в связи с открытием новых тонких молекулярных механизмов их действия и взаимодействия с другими регуляторными системами организма.

Кортизол, являясь эндогенным ГК человека, синтезируется из холестерина в митохондриях клеток коры надпочечников, также имеются данные о возможности локальной продукции кортизола в тимусе, кишечнике и коже [7]. Продукция ГК стимулируется при помощи активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и сопровождается системными эффектами посредством связывания с ГР, которые присутствуют во всех ядродержащих клетках, включая клетки гипоталамуса и гипофиза [5].

Поддержка иммунного статуса и контроль воспаления несомненно взаимосвязаны с функцией гипофизарно-надпочечниковой системы [8, 9]. ГК обладают как противовоспалительными, так и иммуностимулирующими эффектами [5, 10, 11]:

- кортизолзависимый апоптоз;
- ингибирование продукции провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – 1, 3, 4, 5, 8, интерферона и др.;
- уменьшение повреждения тканей за счет ангиогенеза;
- ингибирование фосфолипазы A₂, циклооксигеназы и за счет этого снижение активности синтеза простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов;
- понижение экспрессии молекул межклеточной адгезии;
- избирательная индукция экспрессии генов (например, стимуляция экспрессии цитокинового антагониста ИЛ1 нейтрофилами, ограничивающее нейтрофильное воспаление [12]);
- эффекты ГК, направленные на подавление активации Т-клеток (в основном Т-хелперов (Тх) 1 и 17):
 - ингибируя антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток;
 - подавляя синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ12, фактора некроза опухолей (ФНО)), стимулируя экспрессию генов противовоспалительных цитокинов (TGF β , ИЛ10);
 - стимулируя функцию Тх2 и Т-регуляторных клеток;
- ингибирование активности натуральных киллеров (NK), у пациентов с повышением уровня кортизола и нарушением суточного ритма его секреции вследствие хронического стресса уровень NK снижался на 20% [13, 14];

- ингибирование сывороточной ГК-индуцируемой киназы, которая способна подавлять Toll-like рецептор (TLR)-опосредованное воспаление и эндотоксинзависимое повреждение органов [15];
- стимуляция продукции сывороточного амилоида А [16].

Иммуоингибирующие эффекты ГК предотвращают летальный исход в результате чрезмерного воспаления, но в то же время повышают восприимчивость к инфекциям и раку. Эффекты ГК зависят от степени повышения их содержания, длительно-сти воздействия, фазы воспалительного процесса и др. Низкие дозы кортикостерона усиливают экспрессию провоспалительных генов. Установлено, что эндогенные ГК стимулируют врожденный и селективно подавляют адаптивный иммунитет [5].

В острую фазу воспалительного процесса эффекты ГК направлены на ограничение воспаления за счет снижения продукции провоспалительных медиаторов, подавления активности NF- κ B, ослабления гистаминолиберации тучными клетками, ингибирования синтеза эйкозаноидов в макрофагах, индукции экспрессии ангиотензинпревращающего фермента, эндотелина, ингибиции продукции брадикинина, ослабления сигналинга цитокиновых рецепторов [5].

В фазу мобилизации воспалительного ответа эффекты ГК направлены на блокирование выхода лейкоцитов в очаг воспаления (ослабляют выход лейкоцитов из сосудистого русла, снижают продукцию некоторых хемокинов и хемоаттрактантов, снижают экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах) [5].

В фазу разрешения ГК инициируют генные программы в моноцитах и макрофагах, которые обеспечивают фагоцитоз апоптотических клеток и детрита (стимуляция экспрессии сквенджер-рецепторов, тирозин-протеинкиназы), стимулируют секрецию противовоспалительных цитокинов, повышают чувствительность клеток к другим разрешающим факторам за счет стимуляции липоксин A4-рецептора, ингибируют многие процессы заживления ран, включая отложение коллагена, реэпителизацию, ангиогенез [5, 17]. Влияя на синтез эйкозаноидов и активность рецептора к липоксину A4, ГК определяют скорость разрешения воспалительного процесса, что в свою очередь определяется в том числе синтезом липидных медиаторов (липоксина A4, протектинов, ресольвинов) из эссенциальных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [12, 17].

К активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышению продукции ГК приводит психологический стресс, в том числе хронический (дистресс), физическое напряжение, повреждение тканей, длительный недостаток сна; также продукцию кортизола стимулируют провоспалительные цитокины (ИЛ1, ФНО и ИЛ6), активация TLR2 и TLR4 в клетках коры надпочечников [18, 19].

Эндогенная гиперкортизолемиа приводила к развитию воспаления низкой интенсивности (повышение уровня ФНО, ИЛ6, интерферона- α) на фоне провоспалительных метаболических сдвигов (повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой, очень низкой плотности, триглицеридов, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение содержания апо-А и апо-В, изменение состава липопротеинов низкой и очень низкой плотности (снижение содержания триглицеридов и белка)) у взрослых и детей в сочетании с иммунологическими сдвигами (более низкие показатели фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, более высокое содержание иммуноглобулинов G, M, A, соотношение CD4/CD8) [3, 5, 20, 21]. Указанные изменения сопровождаются повышенной

восприимчивостью к вирусным и бактериальным инфекциям, сниженным ответом на вакцинацию, ухудшением прогноза течения онкологических заболеваний [20, 22, 23] и нарушением суточного ритма секреции кортизола [24, 25]. Циркадный ритм продукции ГК контролирует суточные колебания распределения и ответа Т-клеток, тем самым поддерживая эффективную иммунную защиту от инфекции [26, 27]. Содержание лимфоцитов крови у человека отрицательно коррелирует с суточным паттерном секреции кортизола [28, 29], причем уплощение кривой, отражающей уровни секреции в течение суток, ассоциировано с более высокой частотой развития инфекционных исходов [30]. У детей с гиперкортизолемией и нарушением суточного ритма секреции кортизола вследствие хронического стресса наблюдается изменение эндокринного ответа на острый стресс (отсутствие ожидаемого повышения уровня кортизола), сопровождающееся изменениями функционирования иммунной системы [25]. В ответ на развитие у часто болеющих детей с исходно более высоким уровнем кортизола острого инфекционного процесса респираторного тракта с различным уровнем поражения происходит снижение содержания кортизола в крови (в отличие от эпизодически болеющих), сопровождающееся снижением содержания иммуноглобулина А, а также провоспалительными метаболическими сдвигами [31].

Таким образом, эндогенные глюкокортикоиды обладают рядом иммуномодулирующих эффектов в зависимости от их исходного уровня, эффекторной области, фазы воспалительного процесса и др. Эффекты повышения содержания глюкокортикоидов могут иметь индивидуальные особенности, которые определяют течение многих физиологических и патологических процессов, в частности остроту, скорость разрешения и вероятность развития инфекционных процессов, т. е. могут предопределять соответствующие индивидуальные риски.

Механизмы реализации эффектов ГК. Кортизольный рецептор

Основным механизмом реализации эффектов ГК является их связывание с ГР, которые имеются практически во всех клетках и тканях организма человека, включая клетки иммунной системы, содержание ГР в лимфоцитах и моноцитах крови коррелирует с содержанием кортизола [4].

ГК проникают в клетку путем диффузии через клеточную мембрану с последующим связыванием с ГР. ГР находится в цитоплазме в виде мультипротеинового комплекса, содержащего белки теплового шока, иммуофиллины и другие шапероны, которые увеличивают аффинность рецептора к лиганду и предотвращают его деградацию. Присоединение лиганда индуцирует конформационные изменения ГР, приводящие к диссоциации шаперонного комплекса, что позволяет комплексу лиганд – ГР проникнуть в ядро, где происходит связывание с ДНК и регуляторными белками для реализации биологического эффекта. Отсоединение лиганда приводит к экспорту ГР в цитоплазму, присоединению шаперонного комплекса и повторению процесса активации ядерного импорта ГР в присутствии лиганда [32].

После проникновения в ядро геномные эффекты кортизола (как с позитивной, так и с негативной регуляцией гена) реализуются с помощью 3 основных механизмов: связывания с геномными элементами ГК-ответа; белок-белкового взаимодействия с другими факторами транскрипции; комплексного связывания с ДНК и белковыми факторами [5, 33].

ГК, являясь высоколипофильными веществами и влияя на вязкость мембраны и на функции мембранных белков, таких как ионные каналы или рецепторы, могут также оказывать быстрые негеномные эффекты [34, 35]. Описаны регуляторные эффекты ГК и при связывании с мембранными ГР, негеномные эффекты мультипротеинового комплекса гормон – рецептор – шапероны, реализуемые в цитоплазме и митохондриях. ГР, обнаруженные в мембранах клеток, митохондрий, эндоплазматического ретикулума и других органелл, активируют киназу, участвуют в регуляции потоков кальция, в регуляции оксидативного стресса, продукции АТФ [35]. Будучи локализованными в мембранных плотках и связанными с кавеолином-1, эти ГР обеспечивают быстрый ответ клеток на повышение концентрации ГК, связываясь с мультипротеиновым сигнальным комплексом, а также модифицируют регуляторы транскрипции, участвуют в эпигенетической регуляции геномных локусов. Показана роль мембранных ГР в регуляции дифференцировки прогениторных/стволовых клеток, реализации антипролиферативных свойств ГК, регуляции ответа на стресс в нервных клетках, модуляции действия нейотрансмиттеров в глутаматных и GABA-синапсах, регуляции ответа на стероиды, реализуемого ядерными рецепторами, в том числе в иммунных клетках [35, 36].

ГР – 1-й член 3-го подсемейства ядерных рецепторов группы С, кодируется геном NR3C1, локализованным в 5-й хромосоме (5q31.3). Известно, что существует 11 изоформ ГР [5], что обеспечивает расширение репертуара физиологических функций и увеличение числа тканеспецифичных вариантов ответа [37]. В настоящее время известно 10 экзонов ГР, что обусловлено наличием как минимум 8 сайтов начала трансляции, определяющих различную активность транскрипции, особенности ядерного трафика, распределение в тканях. Различная экспрессия изоформ ГР может частично объяснить специфичность действия ГК в разных клетках и тканях [5, 38].

Экспрессия гена NR3C1 находится под контролем нескольких альтернативных первых экзонов, в интронах между этими экзонами локализованы 7 тканеспецифичных промоторов, позволяющих использовать различные механизмы генетического контроля экспрессии гена в органах и тканях. Метилирование альтернативных экзонов и промоторов является эпигенетическим механизмом регуляции активности гена, а активность различных промоторов влияет на выбор механизма сплайсинга, ведущего к образованию различных изоформ рецептора [39].

Инфекционные процессы могут выступать в качестве модуляторов экспрессии ГР. Описана регуляция экспрессии ГР интерфероном, так как 1А промотор гена человеческого ГР содержит элемент, регулируемый интерфероном, который активирует его транскрипцию [40], а также подавление экспрессии ГР в лейкоцитах посредством повышения содержания фактора Gas5 при инфекционных процессах [41]. Обсуждается роль ГР в регуляции активности воспалительного процесса при COVID-19 [42]. Хроническое воспаление может приводить к дисфункции ГР за счет влияния цитокинов на белок-белковые взаимодействия [43].

Преобладающей изоформой рецептора является ГР- α , существует ряд ее субизоформ, отличающихся наличием некоторых аминокислот на С-конце, что не влияет на связывание с гормоном, но модифицирует процессы транслокации активированных рецепторов в ядро [5, 37]. ГР- α изоформа обеспечивает ГК-ассоциированную регуляцию транскрипции. Изоформа ГР- β не имеет специфического глюкокортикоид-связывающего домена, локализуется преимущественно в ядре, составляет около 1%

от ГР- α и служит, по-видимому, доминантно-негативным регулятором ГР- α и минералокортикоидных рецепторов, с которыми она способна конкурировать за сайты промоторов и образовывать гетеродимеры. Более низкая чувствительность нейтрофилов в сравнении с Т-лимфоцитами к глюкокортикоид-опосредованному апоптозу, вероятно, обусловлена повышенной экспрессией ГР- β в этих клетках. Повышенная экспрессия ГР- β наблюдалась при воздействии провоспалительных цитокинов [5, 43], у пациентов с ГК-резистентной бронхиальной астмой, ревматоидным артритом, язвенным колитом, системной красной волчанкой, острым лимфобластным лейкозом, хроническим лимфолейкозом [33]. ГР- γ может составлять от 3,8 до 8,7% в общей популяции ГР, имеет более низкую аффинность (транскрипционная активность этой формы рецептора снижена на 48%). ГР- Δ представлен в некоторых тканях (легкие, подкожная жировая клетчатка, кожа, сердечная мышца и гиппокамп), имеет различия в механизмах трансактивации [39]. Также получены новые данные о наличии таких изоформ, как ГР S1, NS1, DL1, однако функция их неизвестна [33].

ГР состоит из amino-терминального домена (взаимодействует с корегуляторами и транскрипционными структурами); ДНК-связывающего домена (содержит 2 цинковых пальца для взаимодействия с геномом); лигандсвязывающего домена (гидрофобный «карман» для связывания лиганда). Между ДНК-связывающим и лигандсвязывающим доменами находится шарнирный участок, который обеспечивает димеризацию, проникновение в ядро и связывание с ДНК [38]. Amino-терминальный домен ГР содержит лиганд-независимый участок активации функции, который служит для связывания с кофакторами и основными элементами механизма транскрипции. ДНК-связывающий домен высоко консервативен и обеспечивает в том числе возможность димеризации ГР, что изменяет его функциональную активность. В области лигандсвязывающего домена расположен участок активации функции-2, который связывается с шаперонными белками, корегуляторами и другими факторами транскрипции [33]. Наличие такого количества регуляторных участков ГР определяет множество процессов, участвующих в регуляции его функциональной активности.

Генетический полиморфизм гена NR3C1 является ключевым фактором, определяющим различия в стресс-реактивности и резистентности в человеческой популяции. В настоящее время известен 2571 полиморфизм вышеуказанного гена по типу «замены единичного нуклеотида», из которых 161 имеет частоту встречаемости минорного аллеля выше 10%, 127 – выше 1%. Известны 42 миссенс-мутации, приводящие к следующим вариантам нарушения функции ГР: замедление транслокации активированного рецептора в ядро, снижение аффинности к гормону или коактиваторам, нестабильность рецептора, снижение трансактивационной активности.

Полиморфизмы не кодирующих областей гена также могут иметь клиническое значение, в частности полиморфизм rs6198 приводит к усилению синтеза GR- β , что вызывает снижение ответа на ГК, предрасположенность к ревматоидному артриту, системной красной волчанке, депрессии. Полиморфизм rs41232447 (BclI), встречающийся с частотой 26,4%, напротив, вызывает повышенную чувствительность к ГК, что связано с повышенным риском невынашивания беременности, бронхиальной астмы, неблагоприятного течения ювенильного артрита. Данный полиморфизм является наиболее часто встречающимся в человеческой популяции.

Выявлены мутации гена, кодирующего ГК-рецептор, ассоциированные с системной резистентностью к ГК, в том числе генерализованных семейных форм глюкокортикоидной резистентности (проявляется высоким уровнем кортизола и АКТГ плазмы, что может быть ассоциировано с увеличением концентрации минералокортикоидов и половых стероидов) [44].

Неоднородность групп пациентов, предрасположенных к развитию частых респираторных инфекций, по содержанию кортизола и рецепторов к нему в лейкоцитах крови может также объясняться наличием полиморфизма гена ГР или повышением содержания ГР-β [45].

ГР содержит множество зон для посттрансляционной модификации (фосфорилирования, ацетилирования, убиквитилирования, сумаоилирования, нитрозилирования), которая играет важную роль в ядерном импорте и экспорте, регуляции гена и деградации рецептора и влияет на физиологическую активность ГР, а также может определять его тканеспецифичность. Фосфорилирование (в основном Ser, Thr и Tyr в аминокислотном домене при участии циклинзависимых киназ) ГР может приводить к изменению связывания с лигандом и ДНК, ядерной локализации, модуляции взаимодействия с корегуляторами. Убиквитилирование (связывание с полипептидом убиквитином) влияет на регуляцию стабильности ГР, стимулирует ядерный экспорт ГР и последующую деградацию. Сумаоилирование (связывание с полипептидом SUMO-1) влияет на стабильность, локализацию и активность регуляции транскрипции белка, в том числе связанной с усилением связывания ГР с ДНК в генах, вовлеченных в клеточный рост, пролиферацию, выживаемость, с подавлением «воспалительных» генов и др. Ацетилиция (в положении Lys494 и Lys495 в шарнирном локусе) снижает аффинность связывания ГР и их способность к регуляции транскрипции. Нитрозилирование (присоединение оксида азота к тиоловой группе на остатке Cys) приводит к высвобождению Zn^{2+} в цинковых пальцах и ингибирует связывание лиганда [44].

На физиологическую активность ГР влияет также взаимодействие с кофакторами, способными аллостерически изменять их конформацию [44], а также скорость деградации рецептора, которая является вариантом убиквитин-зависимой протеосомной деградации, подавление которой может приводить к усилению транскрипционной активности в тканях. На процесс деградации могут влиять различные кофакторы, так, эстрогены, влияя на экспрессию E3-лигазы Mdm2, снижают активность ГР (Kinyamu H.K., Archer T.K., 2003) [5].

Интересным представляется также тот факт, что ГР может оказывать иммуотропные регуляторные эффекты и без связывания с кортизолом. Так, описано физическое связывание ГР с NF-κB, приводившее к подавлению его активности. Активирующая роль ГР, в свою очередь, ингибируется NF-κB, при этом репрессорная его функция не блокируется [46].

Роль системы деградации и транспорта кортизола в регуляции реализации его эффектов

Разная чувствительность к ГК различных клеток и ткани определяется не только локальной экспрессией, полиморфизмом и посттрансляционной модификацией ГР, но и наличием ряда факторов, влияющих на активность ГК. Одним из таких факторов

является активностью в клетках 11 β -ОН ДГ-1 и -2, регулирующей конвертирование активного кортизола в неактивный кортизон; провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ1 β) модифицируют экспрессию этого фермента, что изменяет чувствительность клеток к эндогенным ГК [47]. Различная экспрессия изоформ 11 β -ОН ДГ в тканях определяет тканеспецифичность эффектов ГК [37]. Так, эпителиальные клетки респираторного тракта способны снижать провоспалительный потенциал дендритных клеток, в которых обнаружены ГР, путем реактивации неактивного дегидрокортикостерона [48]. Выявлен ряд генетических полиморфизмов 11 β -ОН ДГ 1-го и 2-го типа, влияющих на функциональную активность этого фермента и, как следствие, определяющих развитие некоторых заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет кортизол [49].

Система транспорта кортизола также участвует в регуляции системных эффектов кортизола. Так, кортикостероидсвязывающий глобулин связывает 80–95% кортизола в циркуляторном русле, определяя его функциональную неактивность. Локализация эффектов может определяться наличием ферментных систем, способных высвободить кортизол, в клетках (эластаза нейтрофилов высвобождает биоактивную форму кортизола в очаге воспаления). Модификация процессов доставки кортизола к тканям связана с изменением аффинности кортикостероидсвязывающего глобулина вследствие аллостерических структурных изменений, а также наличием полиморфизмов одиночных нуклеотидов гена SERPINA6 [50].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс взаимодействия эндокринной и иммунной системы представляет собой сложную и многовекторную модель. Иммуотропные эффекты кортизола реализуются с участием ряда механизмов, которые обуславливают как провоспалительное и иммуностимулирующее, так и противовоспалительное и иммуносупрессивное их действие. Вариативность эффектов кортизола определяется регуляторными механизмами, включающими не только систему регуляции синтеза кортизола, но и рецепторную систему, а также систему деградации кортизола в тканях и его транспорта в крови. Эффекты физиологических концентраций эндогенного кортизола во многом зависят от типа ткани, в которой они реализуются, от наличия и остроты воспалительного и инфекционного процесса, от активности процессов посттрансляционной модификации, полиморфизма и экспрессии гена ГР, локальной активности 11 β -ОН ДГ, а также транспортных белков. Следовательно, чтобы оценивать и прогнозировать иммуотропные эффекты повышения или снижения сывороточной концентрации эндогенного кортизола, необходимо выявлять и понимать молекулярные механизмы регуляции этих эффектов при различных патологических состояниях. Это обосновывает проведение дальнейших исследований, направленных на выявление экспрессии полиморфных генов с целью более глубокой персонализации профилактических и лечебных мероприятий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quax R.A., Manenschi L., Koper J.W. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(11):670–86. doi: 10.1038/nrendo.2013.183.
2. Golyuchenko O., Osochuk S., Korobov G. Imbalance in the regulation of synthesis and reception of cortisol as a factor of increased sensitivity to respiratory infections in frequently ill children. *Allergologia I Immunologia.* 2011;12(1):150. (in Russian)
3. Osochuk S., Korobov G., Golyuchenko O. Hormonal and metabolic characteristics of children in the dispensary observation group "frequently ill children". *Clinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016;61(6):352–356. (in Russian)
4. Wasilewska A., Zoch-Zwierz W., Tomaszewska B. Expression of glucocorticoid receptors in mononuclear cells in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;8(8):778–82. doi: 10.1007/s00467-003-1177-2.
5. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1.
6. Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(5):265–76. doi: 10.1038/nrendo.2013.5.
7. Talabér G., Jondal M., Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;380(1–2):89–98. doi: 10.1016/j.mce.2013.05.007.
8. Lysenko L., Romantsov M. Recurrent Respiratory Diseases in Children. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2013;58(1–2):27–35. (in Russian)
9. Tait A.S., Butts C.L., Sternberg E.M. The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. *J Leukoc Biol.* 2008;84(4):924–31. doi: 10.1189/jlb.0208104
10. Shamba A., Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *Semin Immunopathol.* 2020;42(6):669–680. doi: 10.1007/s00281-020-00827-8.
11. Taves M.D., Ashwell J.D. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(4):233–243. doi: 10.1038/s41577-020-00464-0.
12. Liew P.X., Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223–1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.
13. Siegrist J., Li J. Work Stress and Altered Biomarkers: A Synthesis of Findings Based on the Effort-Reward Imbalance Model. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(11):1373. doi: 10.3390/ijerph14111373.
14. Langgartner D., Lowry C.A., Reber S.O. Old Friends, immunoregulation, and stress resilience. *Pflugers Arch.* 2019;471(2):237–269. doi: 10.1007/s00424-018-2228-7.
15. Zhou H., Gao S., Duan X. Inhibition of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 enhances TLR-mediated inflammation and promotes endotoxin-driven organ failure. *FASEB J.* 2015;29(9):3737–49. doi: 10.1096/fj.15-270462.
16. Su Q., Weindl G. Glucocorticoids and Toll-like receptor 2 cooperatively induce acute-phase serum amyloid A. *Pharmacol Res.* 2018;128:145–152. doi: 10.1016/j.phrs.2017.09.012.
17. Hashimoto A., Murakami Y., Kitasato H. Glucocorticoids co-interact with lipoxin A4 via lipoxin A4 receptor (ALX) up-regulation. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(1):81–5. doi: 10.1016/j.biopha.2006.06.023.
18. Bornstein S.R., Ziegler C.G., Krug A.W. The role of toll-like receptors in the immune-adrenal crosstalk. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1088:307–18. doi: 10.1196/annals.1366.027.
19. Rahman M.M., Prabhala P., Rumzum N.N. TLR2 ligation induces corticosteroid insensitivity in A549 lung epithelial cells: Anti-inflammatory impact of PP2A activators. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;78:279–287. doi: 10.1016/j.biocel.2016.07.030.
20. Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. *Immunol Cell Biol.* 2016;94(2):117–23. doi: 10.1038/icb.2015.109.
21. Aho V., Ollila H.M., Kronholm E. Prolonged sleep restriction induces changes in pathways involved in cholesterol metabolism and inflammatory responses. *Sci Rep.* 2016;6:24828. doi: 10.1038/srep24828.
22. Mechawar N., Savitz J. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigma of inflammation? *Transl Psychiatry.* 2016;6(11):e946. doi: 10.1038/tp.2016.212.
23. Golyuchenko O. The Substantiation of a Method to Evaluate Individual Predisposition to Acute Respiratory Infections in Children of the Dispensary Observation Group «Frequently Ill Children». *Vestnik VGMU.* 2015;14(5):78–86. (in Russian)
24. Cadejani F.A., Kater C.E. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Functioning in Overtraining Syndrome: Findings from Endocrine and Metabolic Responses on Overtraining Syndrome (EROS)-EROS-HPA Axis. *Sports Med Open.* 2017;3(1):45. doi: 10.1186/s40798-017-0113-0.
25. Oh D.L., Jerman P., Silvério Marques S. Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):83. doi: 10.1186/s12887-018-1037-7.
26. Olejniczak I., Oster H., Ray D.W. Glucocorticoid circadian rhythms in immune function. *Semin Immunopathol.* 2022;44(2):153–163. doi: 10.1007/s00281-021-00889-2.
27. Shamba A., Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:2143. doi: 10.3389/fimmu.2020.02143.
28. Scheiermann C., Kunisaki Y., Frenette P.S. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):190–8. doi: 10.1038/nri3386.
29. Dimitrov S., Benedict C., Heutling D. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. *Blood.* 2009;113:5134–5143. doi: 10.1182/blood-2008-11-190769.
30. Adam E.K., Quinn M.E., Tavernier R. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;83:25–41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.018.
31. Golyuchenko O., Osochuk S. Some features of the endocrine, immune, lipid transport systems of frequently ill children with acute respiratory infections. *Journal of Grodno State Medical University.* 2015;4(52):54–57. (in Russian)
32. Vandevyver S., Dejager L., Libert C. On the trail of the glucocorticoid receptor: into the nucleus and back. *Traffic.* 2012;13(3):364–74. doi: 10.1111/j.1600-0854.2011.01288.x.
33. Petta I., Dejager L., Ballegeer M. The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases. *Microbial Mol Biol Rev.* 2016;80(2):495–522. doi: 10.1128/MMBR.00064-15.
34. Buttgerief F., Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* 2002;67(6):529–34. doi: 10.1016/s0039-128x(01)00171-4.
35. Stahn C., Buttgerief F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(10):525–33. doi: 10.1038/ncprheum0898.
36. Levin E.R., Hammes S.R. Nuclear receptors outside the nucleus: extranuclear signalling by steroid receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(12):783–797. doi: 10.1038/nrm.2016.122.

37. Orlovsky M. Allelic polymorphism of glucocorticoid receptor NR3C1 (GR): from molecular biology to clinical implications. *Biopolimers and cell*. 2012;28(5):338–351. (in Russian)
38. Vitellius G., Trabado S., Bouligand J. Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):98–106. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.001.
39. Turner J.D., Schote A.B., Keipes M. A new transcript splice variant of the human glucocorticoid receptor: identification and tissue distribution of hGR Delta 313-338, an alternative exon 2 transactivation domain isoform. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1095:334–41. doi: 10.1196/annals.1397.037.
40. Nunez B.S., Geng C.D., Pedersen K.B. Interaction between the interferon signaling pathway and the human glucocorticoid receptor gene 1A promoter. *Endocrinology*. 2005;146(3):1449–57. doi: 10.1210/en.2004-0672.
41. Mayama T., Marr A.K., Kino T. Differential Expression of Glucocorticoid Receptor Noncoding RNA Repressor Gas5 in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Horm Metab Res*. 2016;48(8):550–7. doi: 10.1055/s-0042-106898.
42. Leach D.A., Brooke G.N., Bevan C.L. Roles of steroid receptors in the lung and COVID-19. *Essays Biochem*. 2021;65(6):1025–1038. doi: 10.1042/EBC20210005.
43. Pace T.W., Hu F., Miller A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007;21(1):9–19. doi: 10.1016/j.bbi.2006.08.009.
44. Weikum E.R., Knuesel M.T., Ortlund E.A. Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(3):159–174. doi: 10.1038/nrm.2016.152.
45. Osochuk S., Golyuchenko O., Korobov G. Hormonal heterogeneity of children in the dispensary observation group "frequently ill children". *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Europa*. 2015;2(14):56–63. (in Russian)
46. McKay L.I., Cidlowski J.A. Cross-talk between nuclear factor-kappa B and the steroid hormone receptors: mechanisms of mutual antagonism. *Mol Endocrinol*. 1998;12(1):45–56. doi: 10.1210/mend.12.1.0044.
47. Woodward M.J., de Boer J., Heidorn S. Tnfrsf8 is an essential gene for the regulation of glucocorticoid-mediated apoptosis of thymocytes. *Cell Death Differ*. 2010;17(2):316–23. doi: 10.1038/cdd.2009.125.
48. Weitnauer M., Schmidt L., Ng Kuet Leong N. Bronchial epithelial cells induce alternatively activated dendritic cells dependent on glucocorticoid receptor signaling. *J Immunol*. 2014;193(3):1475–84. doi: 10.4049/jimmunol.1400446.
49. Szweda-Gandor N., Śnit M., Grzeszczak W. Association between Selected Polymorphisms rs12086634, rs846910, rs4844880, rs3753519 of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (*HSD11B1*) and the Presence of Insulin Resistance in the Polish Population of People Living in Upper Silesia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10168. doi: 10.3390/ijerph181910168.
50. Meyer E.J., Nenke M.A., Lewis J.G. Corticosteroid-binding globulin: acute and chronic inflammation. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017;12(4):241–251. doi: 10.1080/17446651.2017.1332991.