

Дронова Полина Алексеевна, студентка,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Dronova Polina Alekseevna, Ural State Medical University

Широков Артём Алексеевич, студент,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Schirokov Artem Alexeevich, Ural State Medical University

Тренина Оксана Анатольевна, К.б.н., доцент,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Trenina Oksana Anatolevna, Ural State Medical University

**НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СПОСОБЫ СТИМУЛЯЦИИ
ВЫРАБОТКИ ЭНДОГЕННОГО КОРТИЗОЛА И КОРРЕКЦИЯ
ФУНКЦИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
NON-PHARMACOLOGICAL METHODS OF STIMULATING
ENDOGENOUS CORTISOL PRODUCTION AND CORRECTION
OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR FUNCTION**

Аннотация. В статье рассматриваются механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси при длительном применении глюкокортикостероидов (ГКС), а также последствия их отмены. Особое внимание уделено развитию вторичной надпочечниковой недостаточности и синдрому отмены, связанным с подавлением эндогенной секреции кортизола.

Abstract. This article reviews the regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis during long-term glucocorticoid therapy and the consequences of its withdrawal. Particular attention is paid to the development of secondary adrenal insufficiency and withdrawal syndrome associated with suppression of endogenous cortisol production.

Ключевые слова: Глюкокортикостероиды, кортизол, гипоталамо-гипофизарная ось, АКТГ, надпочечниковая недостаточность, синдром отмены, глюкокортикоидные рецепторы, глюкокортикоидная резистентность, адаптогены, стресс.

Keywords: Glucocorticosteroids, cortisol, HPA axis, ACTH, adrenal insufficiency, withdrawal syndrome, glucocorticoid receptors, glucocorticoid resistance, adaptogens, stress.

Актуальность

Глюкокортикостероиды (ГКС) долгое время остаются краеугольным камнем терапии широкого спектра воспалительных и аутоиммунных заболеваний – от бронхиальной астмы до ревматоидного артрита. Являясь высокоэффективными противовоспалительными и иммуносупрессивными агентами, они позволяют контролировать течение хронических заболеваний и спасать жизни в критических ситуациях.

Однако столь широкое применение имеет и обратную сторону: по разным оценкам, не менее 1% населения развитых стран получают хроническую терапию ГКС, что формирует значительную популяцию пациентов с риском развития серьезных осложнений [5].

Центральным и неизбежным последствием длительной экзогенной гормональной терапии является подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси. Экзогенные ГКС, воздействуя на механизмы отрицательной обратной связи, угнетают секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), что приводит к атрофии коры надпочечников и развитию вторичной ятрогенной надпочечниковой недостаточности [6].



Подавление функции надпочечников может сохраняться в течение многих месяцев (от 4 до 12 и более) после отмены терапии, делая пациента уязвимым перед стрессовыми ситуациями [5].

Наиболее сложной клинической проблемой становится синдром отмены ГКС. При попытке снижения дозы или полной отмены препарата у пациентов может развиваться состояние, при котором его организм оказывается не в состоянии быстро восстановить производство кортизола, что приводит к его острой нехватке.

Согласно клиническим наблюдениям, восстановление работы ГГН-оси после прекращения терапии ГКС может продолжаться от нескольких месяцев до года и более, в зависимости от дозы, длительности лечения и индивидуальной чувствительности пациента [6].

В связи с выше сказанным, контроль работы коры надпочечников и восприимчивости рецепторов к кортизолу при продолжительном использовании глюкокортикостероидов в терапии хронических заболеваний является важной проблемой, требующей особого внимания клинициста. Необходимо иметь описание иных способов повышения выработки кортизола организмом, не прибегая к применению препаратов глюкокортикостероидного ряда.

Влияние низкоуглеводной диеты на работу ГГН оси

Систематический анализ, включивший 27 исследований с участием 309 здоровых мужчин, оценивал влияние низкоуглеводных диет на уровень кортизола. Было показано, что в краткосрочной перспективе (менее трёх недель) низкоуглеводные диеты приводят к умеренному повышению уровня кортизола в покое. Однако по прошествии трёх недель концентрация кортизола возвращается к исходным значениям, что, вероятно, отражает метаболическую адаптацию, связанную с переходом мозга на использование кетоновых тел [17].

Влияние физической нагрузки на активность коры надпочечников

Адаптационные механизмы организма ярко проявляются при физических нагрузках. У спортсменов наблюдается улучшение реактивности коры надпочечников, что способствует более эффективной адаптации к стрессовым условиям. В то же время у нетренированных или менее безопасно подготовленных лиц отмечается тенденция к снижению уровня кортизола при возрастании нагрузки, что, вероятно, свидетельствует о недостаточности адаптационных ресурсов [3].

В ответ на длительную физическую нагрузку низкоуглеводные диеты вызывают значительно более выраженный подъём кортизола, и этот эффект сохраняется даже после адаптации к диете, что может быть следствием усиления глюконеогенеза и липолиза в условиях недостаточного поступления углеводов [17].

Воздействие физических факторов. Гипотермия

Температурные действия также способны оказывать влияние на работу надпочечников. В экспериментальном изыскании умеренной гипотермии было установлено увеличение относительной массы надпочечников и размножение объёма ядер клеток пучковой зоны на 16,1%. Концентрация кортизола нарастала на 43,2% по сравнению с контрольной группой [2]. Дополнительные данные представлены в эксперименте на морских свинках, подвергавшихся воздействию мороза (-20°C). У животных наблюдалось значительное повышение уровня кортизола. Интенсивное охлаждать инструменты в течение 4 часов приводило к одновременной активации щитовидной железы и коры надпочечников [10].

Влияние гипертермии В изыскании с участием здоровых мужчин (20-25 лет) участники были разделены на тренированных и нетренированных. Все добровольцы прошли 10 сеансов сауны (3 × 15 мин с 2-минутным охлаждением). В обеих группах наблюдалось статистически важное повышение концентрации кортизола после первого и десятого сеансов. Однако спустя курса процедур гормональный ответ был менее выраженным, что говорит о формировании адаптации к тепловому стрессу [7].



Гелиометеорологические факторы и ультрафиолетовое рентгеновское излучение

Исследования показали, что увеличение солнечной активности, γ -фона, погодного давления и температуры воздуха сопровождалось повышением концентрации кортизола у лиц с холерическим и сангвиническим типами характера. У лиц с флегматическим и меланхолическим темпераментом наблюдалась противоположная гормональная макродинамика [4]. Экспериментальные исследования показали, что ультрафиолетовое излучение типов А, В и С изменяет экспрессию ферментов, регулирующих стиль кортизола, включая HSD11B1, HSD11B2 и глюкокортикоидный рецептор, в сторону повышения [13].

Полученные эти позволяют рассматривать физическую нагрузку, умеренные гипотермию и гипертермию, ультрафиолетовое психологическое воздействие как потенциальные немедикаментозные факторы модуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Адаптогены Адаптогены предполагают собой группу растительных соединений, повышающих неспецифическую крепость организма к физическим, химическим и биологическим стрессорам. Их действие связано с модуляцией напряжением-реализующих систем организма.

Родиола розовая Одним из особенно изученных адаптогенов является родиола розовая. Активные составляющие растения – розавины и салидрозид. Экспериментальные исследования показывают, что настой родиолы может изменять активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, регулируя экспозицию кортизола при стрессовых воздействиях и тем самым повышать адаптационные вероятности организма [11].

Солодка Активный компонент солодки – глицирризин и его метаболит 18 β -глицирретиновая кислота – являются мощными ингибиторами фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11 β -HSD2), превращающего активный процесс кортизол в неактивный кортизон. Его ингибирование приводит к повышению локальной концентрации активного кортизола и продлению его циркуляции [9]. Благодаря этому приспособлению солодка обладает выраженными противовоспалительными свойствами и исторически использовалась для лечения артрита и дерматитов. Экспериментальные исследования также продемонстрировали, что глицирризин способен улучшать течение аллергической астмы за счет модуляции иммунного ответа [10].

Женьшень Женьшень улучшает аллель при сердечно-сосудистых патологиях, остеопорозе, артрите, диабете 2 типа и эректильной дисфункции, воздействуя на ключевые звенья – от гормонального фона до провоспалительных цитокинов. Сапонины женьшеня (гинзенозиды) воздействуют на гипоталамус или железа, что приводит к усилению секреции АКТГ. АКТГ, в свою часть, стимулирует кору надпочечников, и те начинают активнее вырабатывать кортизол (у крыс – кортикостероид) [15, 16].

Витамин С

Аскорбиновая кислота является кофактором ферментов, участвующих в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. В частности, витаминизация С участвует в работе фермента 11 β -гидроксилазы, способствуя превращению 11-дезоксикортизола в кортизол [12].

Важность работы рецепторов к кортизолу

При множества хронических заболеваниях – от аутоиммунных и воспалительных до психических (депрессия, ПТСР) и метаболических – нарушается не столь выработка эндогенного кортизола, сколько способность клеток и тканей точно на него реагировать.

Возникает состояние, которое называется резистентностью к глюкокортикоидам. Это значит, что даже при нормальном или повышенном уровне кортизола в крови его противовоспалительные и регулирующие сигналы не достигают цели, так как ломаются на разных этапах: от работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси до молекулярных



приспособлений внутри клетки. Ключевая роль здесь отводится глюкокортикоидному рецептору (ГР), фоточувствительность и функциональность которого могут снижаться из-за генетических полиморфизмов, эпигенетических перемен или под воздействием внешних факторов, таких как хронический стресс, персистирующее бурсит и даже некоторые бактериальные токсины. Провоспалительные цитокины, хоть, способны повышать экспрессию неактивной изоформы рецептора ГР-β, что нагнетает нечувствительность.

Таким образом, возникает порочный круг: трахеит и стресс делают рецепторы невосприимчивыми к кортизолу, из-за чего слабеет негативная обратная связь в мозге, и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система начинает выбрасывать всё новые порции гормона, что ведёт к его хроническому избытку, но без надлежащего эффекта на периферии. Это объясняет клинический парадокс, когда при депрессии или метаболическом синдроме сразу наблюдаются и высокий кортизол, и вялотекущее воспаление.

Важной спецификой является наличие двух изоформ рецептора – ГР α и ГР β . ГР α является высокофункционально активным и обеспечивает основные эффекты глюкокортикоидов, тогда как ГР β не объединяет гормон и может ингибировать действие ГР α , выступая как доминантный общеотрицательный регулятор. Повышенная экспрессия ГР β рассматривается как один из механизмов образования резистентности к глюкокортикоидам [1].

Исследования на мышах с мутацией рецептора одобряют, что для полноценного подавления воспаления и восстановления нормального поведения и обмена препаратов необходима полноценная работа рецептора, наличия гормона в крови небогато [14].

Следовательно, главный терапевтический вывод заключается в том, что подход к излечению может включать не только тактику стимуляции надпочечников, но и прямое подогревание восприимчивости глюкокортикоидных рецепторов.

Так, возможно оказать влияние на рецепторы ГКС, ингибируя фотофосфорилирование глюкокортикостероидного рецептора α . При хроническом воспалении и окислительном стрессе активируются ферменты (киназы p38 MAPK, JNK), кои фосфорилируют рецептор. Это нарушает его перемещение в ядро и снижает способность уничтожать воспаление. Блокирование этих киназ может восстановить функцию рецептора [15].

Выводы Проведённый термоанализ показывает, что на функциональное состояние надпочечников и уровень кортизола имеют все шансы влиять различные немедикаментозные факторы, включая диету, физическую нагрузку, температурные и гелиометеорологические действия. Эти факторы способны модулировать активность ГН-оси и формировать адаптационные реакции организма, но их эффект во многом зависит от длительности воздействия и индивидуальных отличительных черт.

Дополнительные возможности регуляции стресс-реализующей системы связаны с применением адаптогенов и микронутриентов, которые могут воздействовать как на синтез кортизола, так и на его метаболизм и биодоступность.

Вместе с тем, ключевым звеном патогенеза многих хронических состояний является не только уровень кортизола, но и чувствительность тканей к нему. Развитие глюкокортикоидной резистентности, связанной с нарушением функции рецепторов, в частности изоформы ГР α , существенно ограничивает эффективность как эндогенного, так и экзогенного гормона.

Таким образом, перспективным направлением является комплексный подход, включающий не только стимуляцию функции надпочечников, но и восстановление чувствительности глюкокортикоидных рецепторов. Это открывает новые возможности для снижения зависимости от экзогенных ГКС и повышения эффективности терапии хронических воспалительных и стресс-ассоциированных заболеваний.



Список литературы:

1. Голиков П.П. Регуляция функции глюкокортикоидных рецепторов и активности ангиотензинпревращающего фермента. Проблемы Эндокринологии. 1997;43(4):51-54.
2. Ленчер ОС. Состояние гормональных и морфологических показателей активности надпочечников при холодной адаптации. Научное обозрение. Биологические науки. 2016;(5):5–11.
3. Погодина СВ, Алексанянц ГД. Адаптационные изменения глюкокортикоидной активности в организме высококвалифицированных спортсменов различных половозрастных групп. Теория и практика физической культуры. 2016;(9).
4. Усенко ГА, Васендин ДВ, Ставский ЕА, Усенко АГ, Колодин ДЛ, Забара НГ, Шакирова НА. Взаимосвязь между гелиометеофакторами и уровнем утилизации кислорода тканями у больных артериальной гипертензией с различным темпераментом. CardioСоматика. 2017;(1).
5. Beuschlein F, Else T, Bancos I, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society joint clinical guideline: diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2024;190(5):G25.
6. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2171–2180. doi:10.1210/jc.2015-1218.
7. Ilch W, Szarek M, Olga CL, Anna P, Żychowska M, Szygula Z, Andraščíková Š, Pałka T. The effects of a single and a series of Finnish sauna sessions on the immune response and HSP-70 levels in trained and untrained men. Int J Hyperthermia. 2023;40(1):2179672. doi:10.1080/02656736.2023.2179672.
8. Jasemi SV, Khazaei H, Morovati MR, Joshi T, Aneva IY, Farzaei MH, Echeverría J. Phytochemicals as treatment for allergic asthma: therapeutic effects and mechanisms of action. Phytomedicine. 2024;122:155149. doi:10.1016/j.phymed.2023.155149.
9. Krähenbühl S, Hasler F, Frey BM, Frey FJ, Brenneisen R, Krapf R. Kinetics and dynamics of orally administered 18 β -glycyrrhetic acid in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1994;78(3):581–585. doi:10.1210/jcem.78.3.8126129.
10. Leppäluoto J, Huttunen P, Hirvonen J. The effect of deep hypothermia on the secretion of thyroid hormones and cortisol and oxygen consumption in guinea pigs. Acta Physiol Scand. 1981;112(4):417–420. doi:10.1111/j.1748-1716.1981.tb06838.x.
11. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. Phytomedicine. 2010;17(7):481–493. doi:10.1016/j.phymed.2010.02.002.
12. Patak P, Willenberg HS, Bornstein SR. Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla. Endocr Res. 2004;30(4):871–875. doi:10.1081/ERC-200044126.
13. Skobowiat C, Sayre RM, Dowdy JC, Slominski AT. Ultraviolet radiation regulates cortisol activity in a waveband-dependent manner in human skin ex vivo. Br J Dermatol. 2013;168(3):595–601. doi:10.1111/bjd.12096.
14. Silverman M. N., Sternberg E. M. Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2012. – Vol. 1261. – P. 55–63. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x.
15. Hiai S., Yokoyama H., Oura H., Yano S. Features of Ginseng Saponin-Induced Corticosterone Secretion // Endocrine Journal (ранее - Endocrinologia Japonica). – 1979. – Vol. 26, No. 6. – P. 737-740.



16. Lee S., Rhee D. K. Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis // *Journal of Ginseng Research*. – 2017. – Vol. 41, No. 4. – P. 589–594. – DOI: 10.1016/j.jgr.2017.01.010.

17. Whittaker J., Harris M. Low-carbohydrate diets and men's cortisol and testosterone: Systematic review and meta-analysis // *Nutrition and Health*. – 2022. – Vol. 28, No. 4. – P. 543–554. – DOI: 10.1177/02601060221083079.

