

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-6-29-34

### ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ ЛИГАНДОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Д. А. Тихонов<sup>1</sup>, Е. Н. Карева<sup>1, 2</sup>

В обзорной статье приведены современные представления о глюкокортикоидных гормонах. Особое внимание уделено их молекулярным механизмам действия. Отмечена важность изучения новых соединений группы селективных модуляторов глюкокортикоидных рецепторов.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды; рецепторы; SEGRM; экспрессия генов.

Глюкокортикоидные гормоны и их производные являются важными лекарственными средствами (ЛС), которые широко используются в разных областях клинической практики уже более 60 лет [3, 5, 11, 23]. Это связано с широким спектром фармакологических эффектов глюкокортикоидов (ГК), который включает в себя противовоспалительный, противоаллергический и иммунодепрессивный эффекты, противошоковое и антиоксидантное действие [3, 9]. Однако ограничением к их применению служат часто встречающиеся и разнообразные побочные эффекты: остеопороз, сахарный диабет, синдром Кушинга, глаукома, мышечная атрофия и другие [3].

В связи с этим до настоящего времени актуальной задачей фармакологии остается поиск новых гормональных препаратов на основе ГК, а также изучение свойств, механизмов развития их эффектов и повышение переносимости данной группы ЛС.

#### ГК в организме человека и механизмы их действия

ГК играют важную роль в регуляции различных физиологических процессов, в том числе эмбрионального развития, ростовых процессов, контроле репродуктивной функции, метаболизме белков, жиров и углеводов, реакциях на стресс, болевую чувствительность, деятельности ЦНС, формировании иммунных реакций, разрешении воспаления и восстановлении гомеостаза [5, 12, 13, 21, 23]. Эти эффекты могут варьировать от дозы, времени суток, клеток-мишеней и других факторов [5]. Недостаток или избыток ГК способен вызвать серьезные негативные последствия для организма [13, 21].

У человека основным ГК является кортизол, синтезируемый в коре надпочечников. Он выделяется в сис-

темный кровоток при активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на такие физические и психические стрессовые факторы, как страх, циркадианные и ультрадианные ритмы, воспалительные реакции, повреждения нервной ткани и другие [12, 13, 20]. Перечисленные причины запускают синтез кортикотропин-релизинг гормона в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Этот гормон стимулирует выделение в кровь адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, способствует секреции ГК в кровеносное русло ГК. Контроль за уровнем кортизола осуществляется за счет отрицательной обратной связи через различные пути гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая отражена на рис. 1 [6, 19, 21].

При попадании в кровь ГК связываются с различными белками, главным образом, транскортином [23].

При достижении клеток-мишеней ГК с помощью мембранных рецепторов/транспортёров проникают внутрь клетки. Биодоступность эндогенных лигандов на клеточном уровне регулируется с помощью семейства ферментов — 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ [12]. Затем ГК связываются с их внутриклеточными ГК рецепторами (ГК-Р) [23].

Внутриклеточные ГК-Р (GR) относятся к так называемым ядерным подсемействам 3, группы С типа 1 (NR3C1), которые функционируют как гормон-зависимые транскрипционные факторы, положительно или отрицательно регулирующие экспрессию различных ГК-зависимых генов [6]. Ядерные ГК-Р представляют собой модульные белки, имеющие несколько доменов (рис. 2).

1) Функциональный домен, который называют аминотерминальной А/В или иммуногенной областью, или N-терминальным доменом (NTD). Он имеет в своем составе лиганд-независимый основной трансактивационный домен (AF-1), необходимый для взаимодействия Р с молекулами, играющими важную роль в инициации транскрипции коактиваторами, модуляторами хроматина, и различных факторов транскрипции

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: tda\_0@mail.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: elenakareva@mail.ru



Рис. 1. Регуляция выделения глюкокортикоидных гормонов [19].

— РНК-полимеразы II, ТАТА-связывающего белка и других [14].

2) Структурный домен, включающий ДНК-связывающий домен (DNA-binding domain, DBD), шарнирный участок (hingeregion, HR) и лиганд-связывающий домен (ligand-binding domain, LBD). ДНК-связывающий домен — самая высококонсервативная часть семейства стероидных рецепторов — содержит 2 цинковых “пальца”, с помощью которых связывается со специфическими последовательностями ДНК — ГК-реагирующими элементами (glucocorticoid-response elements, GREs) промоторной области генов-мишеней. Шарнирный участок представляет собой гибкую область между ДНК- и лиганд-связывающими доменами, его основная роль — участие в димеризации ГК-Р и способствование связыванию получившихся димеров с несколькими ГК-реагирующими элементами. Лиганд-связывающий домен ответственен за связывание с ГК, а также содержит второй лиганд-зависимый трансактивационный домен (AF-2), необходимый для димеризации, ядерной транслокации, связывания с белками теплового шока и взаимодействия с коактиваторами [14].

У человека идентифицированы 2 основные изоформы ядерных ГК-Р —  $\alpha$ - и  $\beta$ -, являющиеся следствием альтернативного сплайсинга первичного транскрипта ГК-Р (рис. 2). Классический рецептор ГК —  $GR\alpha$  — представлен практически во всех типах клеток.  $GR\beta$  — второй по встречаемости подтип глюкокортикоидного рецептора (ГР), отличается сниженной способностью связывать ГК и взаимодействовать с ДНК. Ему в настоящее время отводится ключевая роль в развитии толерантности к глюкокортикоидной терапии. Изменения в структуре рецептора вследствие мутации могут привести к изменению чувствительности клеток к ГК. Так, в мутантных клетках лимфомы мышей обнаружены глюкокортикоидные S49 рецепторы, которые, хотя и

связывают стероид и взаимодействуют с хроматином, но не индуцируют ранние изменения в структуре хроматина и развитие цитотоксического эффекта стероида.

ГР, по международной классификации NR3C1, также встречается под названиями GCCR, GCR, GRL. Содержит 777 аминокислотных остатка, ген у человека локализован в хромосоме 5q31 – q321. В виде гомодимера, гетеродимера связывается с ГЧЭ (GGTACANNNTGTTCT палиндром). Молекула рецептора физически и функционально связана с белками HSP90, AP1, NF- $\kappa$ B (трансактивация), HMGD, 14-3-3 $\sigma$  (клеточная локализация, трансактивация), Hsp90, Hsp50 и Hsp70 (шапероны), белком p23 и иммунофилинами FKBP51, FKBP52 [5, 14, 15, 20]. Показано, что иммунофилин FKBP51 участвует в регуляции транслокации сигнала ГК, тогда как FKBP52 является его конкурентным ингибитором. Нарушение баланса между этими белками может привести к гиперчувствительности или резистентности по отношению к ГК [14, 15]. Белки теплового шока, особенно HSP90, способствуют поддержанию оптимальной конформации гормон-связывающего домена, и, кроме того, в дополнение к иммунофилинам белки HSP90 и HSP70 играют важную роль в формировании чувствительности тканей к ГК [15].

Агонисты — дексаметазон (1 – 8 nM), триамцинолона ацетонид (6 nM), преднизолон (15 nM), триамцинолон (20 nM), кортизол (10 – 50 nM), кортикостерон (60 nM), дезоксикортикостерон (70 nM) [IC50]. Антагонист — RU-486 (0,4 nM) [Kd]. Коактиваторы — CREBBP, NCOA2, MTA-II, NCOA6, PPARBP. Корепрессор — BAG1. Основные гены-мишени активации — PEPCK-C, МКР-1, Lipocortin-1. Гены-мишени репрессии — PEPCK-C {Hs}, IL-8, TNF- $\alpha$ .

Гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -ГК-Р содержат одинаковые экзоны 1 – 8, но отличаются по экзону 9. При связывании лиганда альфа-форма образует гомодимеры и в таком виде связывается с ГЧЭ. Гормонрецепторный комплекс регулирует экспрессию генов, связываясь с ДНК не только в виде мономеров, но и гетеродимеров. Последние, специфически взаимодействуя с ДНК, могут вызывать эффекты, которые отличаются от эффектов, возникающих при взаимодействии с хроматином мономерных комплексов ГК-Р.

$\beta$ -Изоформа ГК-Р образуется в результате альтернативного сплайсинга прематричной РНК. Она не связывает ГК и не вызывает изменений в транскрипции, но может ингибировать функцию  $\alpha$ -субъединицы ГК-Р.  $\alpha$ -ГК-Р локализуется преимущественно в ядре клеток (показано иммуноцитохимически) даже в отсутствие лиганда. В некоторых клетках было определено соотношение мРНК для  $\alpha$ - и  $\beta$ -типов ГК-Р: в лёгких, печени, мононуклеарах, гипофизе, эндотелии дыхательных путей оно составило 300:1, 500:1, 600:1, (30 – 40):1 и 3:1 соответственно [5, 16].

В отсутствие гормона глобула рецепторной молекулы практически полностью покрыта вспомогательными белками, открытой остается только лиганд-связыва-

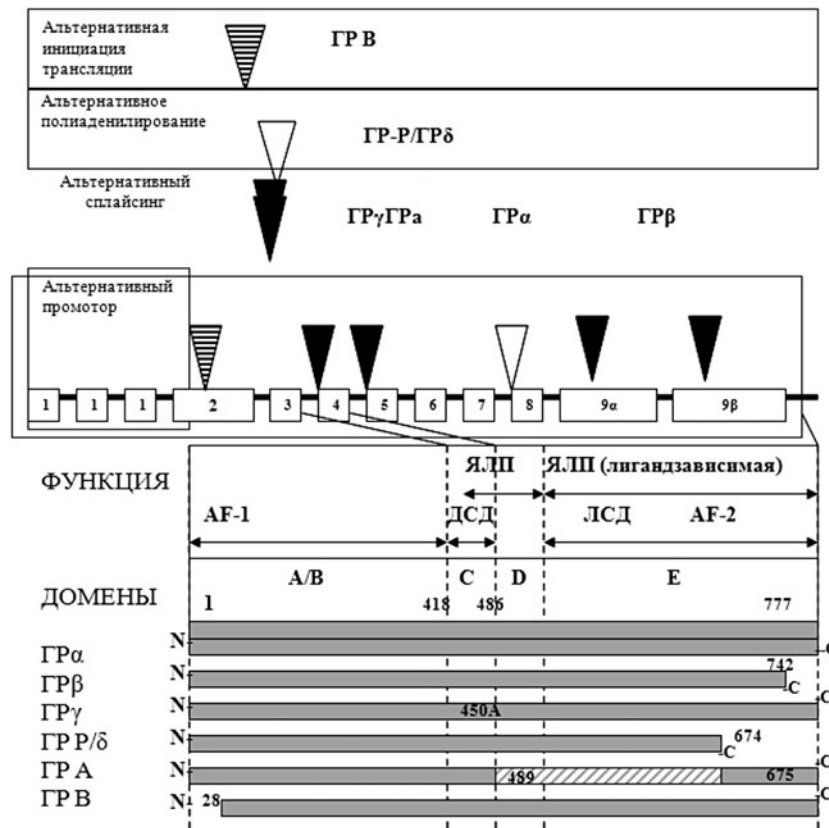


Рис. 2. Ген и известные варианты ГК-Р человека.

Подписи к рис. 2. Вверху представлена геномная организация гена GR (NR3C1) в хромосоме 5q31/32, состоящего из 9 экзонов и 6 известных вариантов транскриптов GR (GR). AF-1 и AF-2 — так называемые активационные функции рецептора — последовательность аминокислот, участвующих в трансактикации. ЯЛП — ядерно-локализационная последовательность, имеет средство к протеину канала ядерной мембраны, за счёт которой лиганд-связанный рецептор транспортируется в ядро. ДСД — ДНК-связывающий домен. ЛСД — лиганд-связывающий домен [18].

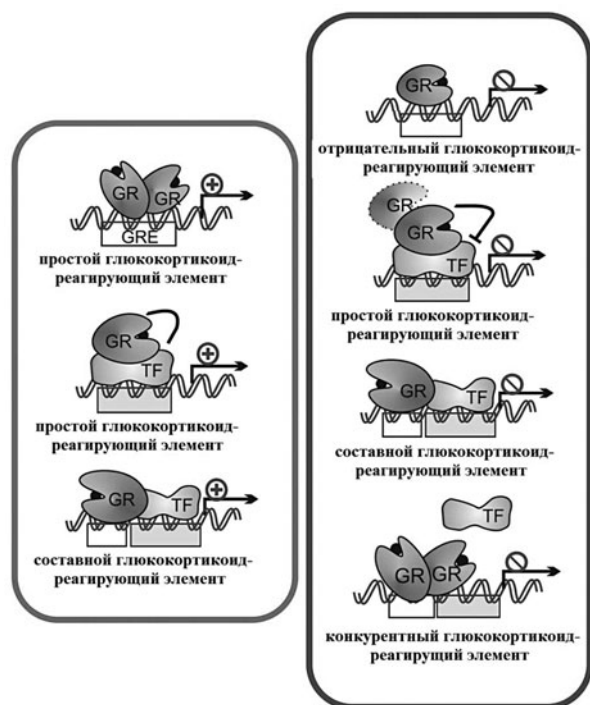
вающий домен. После связывания ГК-Р с лигандом происходит внутримолекулярная конформационная перестройка, которая вызывает диссоциацию части вспомогательных молекул, и демаскированием других доменов. Это позволяет комплексу гормон — рецептор взаимодействовать с другими цитозольными белками или, как происходит в большинстве случаев, переместиться в ядро клетки за счет освобожденной ядерной локализационной последовательности в молекуле рецептора (nuclear localization domain) [5]. При этом происходят конформационные изменения, делая его чувствительным к посттрансляционным модификациям — фосфорилированию, ацетилированию, убиквитинированию и сумаоилированию [5]. Эти изменения структуры рецептора влияют на его способность взаимодействовать с ДНК и дальнейшую транскрипцию. Например, фосфорилирование ядерного ГК-Р является универсальным механизмом для модуляции и интеграции различных функций Р. Так несколько участков фосфорилирования могут определять обороты и внутриклеточное перемещение Р, специфичность целевого промотора, взаимодействие с кофакторами, силу и длительность сигналов, а также стабильность самого Р [22]. Убиквитинирование отвечает за транскрипционную активность и подвижность Р внутри ядра, а аце-

тирование/деацетилирование — за способность ингибировать транскрипционный фактор NF-κB, снижение взаимодействия между рецептором и ГК-реагирующим элементом ДНК, и обеспечивает основу для циркадного ритма [14, 15, 22]. Сумаоилирование играет важную роль в поддержании стабильности ядерного ГК-Р и его транскрипционной активации [14].

После модификаций гормон-Р комплекса происходит их димеризация с формированием гомо- и гетеродимеров и транслокация в ядро клетки. Этот транспорт через мембрану ядра является двунаправленным и регулируется белками, которые выступают в качестве цитоплазматических “якорей” (anchors) — молекулярные шапероны, динеин и 14-3-3 белки [13]. Также было показано, что неспособность проникнуть гормон-Р комплексу в ядро клеток-мишеней может быть причиной устойчивости тканей к ГК или ГК-зависимой бронхиальной астмы [13].

Далее гормон-рецепторные комплексы связываются с ДНК на палиндромных сайтах ГК-реагирующих элементов (GRE). Существует несколько типов таких сайтов — простые (+GRE), отрицательные (nGRE), составные (cGRE) и конкурентные (tGRE) [13].

Не стоит забывать о том, что ГК-реагирующий элемент ответственен не только за связывание с ГК-Р, но



**Рис. 3.** Механизмы регуляции транскрипционной активности с помощью глюкокортикоидных рецепторов [19].

Подписи к рис. 3: GR — глюкокортикоидный рецептор; GRE — глюкокортикоид-реагирующий элемент ДНК; TF — транскрипционный фактор.

и с минералкортикоидными, прогестероновыми и андрогенными ядерными Р, из-за чего этот участок некоторые авторы называют гормональными элементами реагирования [5].

Но даже без димеризации мономер комплекса ГК-Р способен связываться с ДНК вместе с другими транскрипционными факторами, увеличивая экспрессию генов, или, физически взаимодействуя с NF-κB, AP-1, p53, STATs, IRF-3, CREB и не взаимодействуя с ДНК, ингибировать эти факторы транскрипции [5, 11, 23].

После связывания ядерного ГК-Р с ГК-реагирующими элементами с помощью коактиваторов происходит формирование мостика между Р и комплексом инициации транскрипции (transcription initiation complex), что облегчает передачу сигнала на РНК-полимеразу II. Обычно эти коактиваторы разделяют на несколько групп: 1) p300 и цАМФ-связывающий белок (сAMP-binding protein, CBP), который также участвует как макромолекулярная “платформа” для других факторов транскрипции: ядерных Р, CREB, AP-1, NF-κB, STATs и других; 2) p300/CBP-ассоциированный фактор (p/CAF); 3) семейство коактиваторов p160. Представленные коактиваторы обладают гистонацетилазной активностью, которая способствует деконденсации хроматина и позволяет РНК-полимеразе II запустить и поддерживать транскрипцию [22].

Поскольку регуляция транскрипции гормон-рецепторным комплексом может осуществляться в 2 направлениях — в виде стимуляции и торможения — необходимо разобрать механизмы их возникновения (рис. 3).

Для стимуляции экспрессии генов могут использоваться 3 механизма: 1) взаимодействие Р с транскрипционными факторами без прямого взаимодействия с ДНК; 2) формирование рецепторных димеров и связывание с ГК-реагирующими элементами ДНК, этот процесс также называют трансактивацией; 3) связывание рецептора-мономера с ДНК вместе с другим транскрипционным фактором. Для ингибирования экспрессии генов-мишеней возможно 4 варианта: 1) связывание с отрицательными ГК-реагирующими элементами ДНК; 2) связывание активированных Р с другими факторами транскрипции, т.е. не прямое связывание с ГК-реагирующими элементами ДНК (в зарубежной литературе для описания подобного механизма транскрипции используют специальный термин “tethering”); 3) связывание Р с участком ДНК и передача сигнала на другой фактор транскрипции “по соседству”; 4) конкуренция ГК-Р с другим фактором транскрипции за один участок ДНК [19].

Помимо геномных механизмов действия ГК, существуют также негеномные механизмы, которые в отличие от геномных, требуют меньшего времени для возникновения эффектов (несколько минут против часов), но недостаточно хорошо изучены [9, 17, 23]. Они включают в себя непосредственное воздействие на клеточную мембрану клеток-мишеней и связывание с мембранными ГК-Р (mGR), что показано на мононуклеарах периферической крови и скелетной мышечной ткани [5]. Кроме того, классические ядерные Р через взаимодействие с киназами (митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK) или фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K)) или транслокацией в митохондрии могут индуцировать различные сигнальные каскады, следствием которых будет изменение концентрации  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ , а также увеличение продукции активных форм кислорода в митохондриях [5, 15].

Считают, что основные негеномные эффекты осуществляются через мембранные ГК-Р. Эти Р обнаружены в лейкоцитах и нейронах головного мозга, где регулируют быструю отрицательную обратную связь в гиппокампе и гипоталамусе в ответ на введение ГК. По сравнению с другими мембранными рецепторами стероидных гормонов (в частности, прогестерона и эстрадиола), мембранные ГК-Р наименее всего изучены [17]. Согласно современным представлениям, модель мембранного ГК-Р представляет собой структуру, прикрепленную к встроенным в мембрану белковым молекулам, например, кавеолину. Существует гипотеза, что такой рецептор является продуктом гена NR3C1-цитозольного ГК-Р, по крайней мере, его первые 400 аминокислот [19].

Показано, что мембранные ГК-Р участвуют в проапоптотической, иммуномодулирующей и метаболической регуляции в клетках-мишенях [19]. Так, продемонстрировано, что мембранные ГК-Р способны действовать через киназы (MAPK, PI3K, PKA и PKC) и увеличивать количество нейроэстрогенов через увеличение количества и активности ароматазы в головном

мозге человека, с помощью указанных ГК-Р развивается ГК-индуцированный апоптоз лимфоидной ткани через ингибирование белка метионин-аденозилтрансферазы II (МАТII) [17]. Этот белок катализирует биосинтез S-аденозилметионина, который является основным донором метильных групп в клетках и необходим для активации и пролиферации лимфоцитов [19]. Кроме этого, мембранные ГК-Р участвуют в осуществлении противовоспалительных эффектов, снижая количество простагландин Е-синтазы 3 (p23), которая, с одной стороны, необходима для оказания геномных эффектов (ядерной транслокации и трансактивации/транспрессии целевых генов), а, с другой стороны, для продукции простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) [19] посредством влияния на названный выше ГК-Р ингибируют активность 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы 2 типа. Этот фермент снижает активность глутаматдегидрогеназы, которая контролирует высвобождение инсулина в клетках поджелудочной железы. mGR также способен модулировать активность белка RhoA из семейства гуанозиновых трифосфатов, играющих важную роль в адгезии, миграции и активации Т-клеток [19].

Таким образом, ГК используют для реализации своих многочисленных эффектов как геномный, так и негеномный механизмы действия, которые преимущественно опосредуются ядерными и мембранными Р, соответственно.

### Новые агонисты ГК-Р

Считают, что основные эффекты (противовоспалительные и иммунодепрессивные) в основном связаны с механизмом транспрессии (когда мономер активированных ГК-Р блокирует транскрипцию провоспалительных генов), тогда как трансактивация — с возникновением таких метаболических побочных эффектов, как гипергликемия и миодистрофия [3, 19]. Однако это разделение достаточно условно, поскольку некоторые побочные эффекты также обусловлены транспрессией — например, остеопороз [10, 19]. Тем не менее это послужило причиной создания новых представителей лигандов ГК-Р, которые запускают процессы транспрессии без значимой трансактивации генов [3, 7]. Для обозначения этих соединений стали использовать термины “селективные агонисты глюкокортикоидных рецепторов” (selective glucocorticoid receptor agonists, SEGRAs), которые также называют диссоциированными лигандами, и “селективные модуляторы глюкокортикоидных рецепторов” (selective glucocorticoid receptor modulators, SEGRMs), а для описания этих 2 групп лигандов — аббревиатура SEGRAM [19]. При этом в настоящее время термин SEGRMs чаще используется для обозначения нестероидных молекул, а SEGRAs — веществ стероидной структуры, например, RU 24858 [22].

Механизмы действия SEGRM до сих пор до конца не изучены, однако установлено, что все SEGRM (кроме PF-802) связываются с ГК-Р, и только CpдA и ZK 216346 вызывают частичную или полную ядерную

транслокацию Р. В качестве гипотез для объяснения механизмов действия предложено 2 варианта: модуляция лиганд-связывающего домена ГК-Р или изменение конформации этих Р [19].

Одним из первых описанных и доступных SEGRM стало соединение, названное Compound A (2-(4-ацетоксифенил)-2-хлор-N-метилэтиламмоний хлорид, CpдA) — стабильный синтетический аналог гидроксифенилазиридина, полученного из намибийского кустарника *Salsola tuberculatififormis Botschantzev* [4, 10]. Данное вещество является полностью диссоциированным агонистом ГК-Р, в отличие от многих других представителей SEGRM [4, 11]. Было продемонстрировано, что данное соединение способно изменять конформацию ГК-Р, препятствовать димеризации последних и, как следствие, — трансактивации [19]. Имеются сведения о том, что CpдA снижает или вовсе прекращает деградацию связанных с ним ГК-Р [19].

В экспериментах на моделях человеческих тканей, линиях мышей и крыс *in vitro* и *in vivo* была показана способность CpдA оказывать значительный противовоспалительный эффект при аллергических конъюнктивитах, ревматоидном артрите, бронхиальной астме и колите, а также тормозить рост и жизнеспособность опухолевых клеток при раке предстательной железы, лимфоме, лейкемии, миеломе и меланоме [10, 11, 19]. Противоопухолевый эффект CpдA может быть следствием проапоптотического эффекта через Bcl-2 и каспазо-зависимый путь, в отличие от типичных ГК, которые при определенных условиях через увеличение экспрессии генов антиапоптотических белков семейства Bcl-2 тормозят гибель опухолевых клеток [22]. Положительными особенностями CpдA, по сравнению с классическими ГК, в данных исследованиях стало влияние на костную ткань — поддержание минеральной плотности костей и отсутствие действия на дифференцировку остеобластов, не изменяет уровень лептина и его Р; на эпителий кишечника — не ингибирует регенерацию ткани, на мышечную ткань — не стимулирует деградацию белка; кровеносная система — не индуцирует гипергликемию и гиперинсулинемию [19]. Кроме того, CpдA не оказывает отрицательной обратной связи на синтез белков ГК-Р, в отличие от дексаметазона, т.е. он сохраняет противовоспалительный потенциал длительное время [8]. Это также может быть связано с 2 механизмами: конформационным изменением структуры рецептора и невозможностью дальнейшего посттрансляционного убиквитинирования и фосфорилирования и, как следствие, снижение скорости разрушения рецепторов, а также неспособности измененного Р сформировать NCoR1-комплекс, который снижает экспрессию гена ГК-Р [19].

Однако CpдA оказался достаточно лабильным и с более узким терапевтическим диапазоном, нежели классические ГК, из-за чего в настоящее время его используют только в исследовательских целях [10, 22].

Помимо CpдA были синтезированы еще несколько SEGRM, обладающих сходными эффектами: AL-438

(10-метокси-5-[2-пропенил]-2,5-дигидро-2,2,4-триметил-1*H*-[1]-бензопирано[3,4-*f*]хинолин), мапракорат, фосдагрокорат, ЗК 216348 (4-метил-1-оксо-1*H*-2,3-бензоксазин-6-ил)-4-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-гидрокси-2-(трифторметил)-4-метилпентанамид), LGD-5552 (2,5-дигидро-10-метокси-2,2,4-триметил-1*H*-(1)-бензопирано-[3,4-*f*]хинолин(5*Z*)-5-[(2-фтор-3-метилфенил)-9-ол] и Org 214007-0 ((-)-N-(2*S*,10*S*,14*bS*)]-N-(8-циано-1,2,3,4,10,14*b*-гексагидро-10-метилдibenzo-[*c,f*]пиридо[1,2-*a*]азепин-2-ил)-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид). Некоторые из них в настоящее время проходят доклинические исследования, например, мапракорат (активно используемый при тяжелом аллергическом конъюнктивите), и являются перспективными соединениями для исследовательского и практического применения [1, 2].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что создание новых перспективных лигандов ГК-Р остается актуальной задачей современной фармакологии вследствие высокой востребованности последних в клинической практике. Появились такие соединения, как SEGRM, превосходящие по некоторым свойствам классические лиганды ГК-Р. Например, эти вещества относительно более длительное время не вызывают десенситизацию рецепторов, что позволяет применять их в течение более продолжительного времени. Кроме того, они вызывают менее значительный (как по количеству, так и по спектру) набор побочных эффектов, нежели классические ГК. Однако весь спектр побочных эффектов данной группы соединений до настоящего времени до конца не известен, как и многие другие фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Поэтому очевидна необходимость дальнейшего изучения механизмов действия модуляторов ГК-Р, их свойств, эффективности и безопасности, что, в свою очередь, позволит оказать положительное влияние на эффективность и переносимость терапии лигандами ГК-Р.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Чичкова, В. П. Фисенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(5), 38 – 44 (2017).

2. W. Bäumer, K. Rossbach, B. H. Schmidt, *Vet. Dermatol.*, **28**(1), 46-e11 (2017).
3. M. Berger, H. Rehwinkel, N. Schmees, et al., *Bioorg Med Chem Lett.*, **27**(3), 437 – 442 (2017).
4. M. Cazzola, A. Coppola, P. Rogliani, M. G. Matera, *Expert Opin Invest Drugs*, **24**(11), 1473 – 1482 (2015).
5. E. de A. Duque, C. D. Munhoz, *Front. Endocrinol.*, **7**, 78 (2016), *Front. Endocrinol.*, **7**, 78; <http://doi.org/10.3389/fendo.2016.00078>.
6. M. J. Garabedian, C. A. Harris, F. Jeanneteau, *F1000Research*, **6**, 1208 (2017); <http://doi.org/10.12688/f1000research.11375.1>.
7. D. Georgatza, V. A. Gorgogietas, P. Kyllindri, et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **79**, 277 – 287 (2016).
8. V. Gossye, D. Elewaut, K. Van Beneden, et al., *Ann Rheum Dis.*, **69**(1), 291 – 296 (2010).
9. C. Jiang, L. Liu, J. G. Tasker, *Front. Neuroendocrinol.*, **35**(1), 72 – 75 (2014).
10. L. D. Landegger, C. Honeder, C. Zhu, et al., *J. Negative Results Biomed.*, **15**, 10 (2016); <http://doi.org/10.1186/s12952-016-0053-0>.
11. E. Lesovaya, A. Yemelyanov, A. C. Swart, et al., *Oncotarget*, **6**(31), 30730 – 30744 (2015).
12. K. M. Madalena, J. K. Lerch, *Neural. Regen. Res.*, **11**(1), 37 – 41 (2016).
13. A. G. Moraitis, T. Block, D. Nguyen, J. K. Belanoff, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **165**(A), 114 – 120 (2017).
14. N. C. Nicolaidis, Z. Galata, T. Kino, et al., *Steroids*, **75**(1), 1 – 12 (2010).
15. N. Nicolaidis, A. Lamprokostopoulou, A. Sertedaki, E. Charmandari, *Hormones*, **15**(1), 23 – 34 (2016).
16. R. H. Oakley, J. A. Cidlofski, *J. Biol. Chem.*, **286**(5), 3177 – 3184 (2011).
17. J. Rainville, K. Pollard, N. Vasudevan, *Front. Endocrinol.*, **6**, 18 (2015); <http://doi.org/10.3389/fendo.2015.00018>.
18. S. Schmidt, J. Rainer, C. Ploner, et al., *Cell Death Differ.*, **11**(1), S45 – 55 (2004).
19. N. Sundahl, J. Bridelance, C. Libert, K. De Bosscher, I. M. Beck, *Pharmacol. Ther.*, **152**, 28 – 41 (2015).
20. S. Vernocchi, N. Battello, S. Schmitz, et al., *Mol. Cel. Proteomics: MCP*, **12**(7), 1764 – 1779 (2013).
21. S. Vyas, A. J. Rodrigues, J. M. Silva, et al., *Neural Plasticity*, **2016**, 6391686 (2016); <http://doi.org/10.1155/2016/6391686>.
22. S. Wüst, D. Tischner, M. John, et al., *PLoS ONE*, **4**(12), e8202 (2009).
23. A. M. Xavier, A. K. Anunciato, T. R. Rosenstock et al., *Front. Endocrinol.*, **7**(31), (2016); <http://doi.org/10.3389/fendo.2016.00031>.

Поступила 11.01.18

## PRINCIPLES OF ACTION OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR LIGANDS

D. A. Tikhonov<sup>1\*</sup> and E. N. Kareva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, 117997 Russia

\* e-mail: tda 0@mail.ru

This review article considers the modern notions about glucocorticoid hormones. Particular attention is paid to their molecular mechanisms of action, with emphasis on the importance of studying new compounds of the group of selective modulators of glucocorticoid receptors.

**Keywords:** glucocorticoids; receptors; SEGRM; gene expression.