

Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях

Артемова Е.В.*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

В свете появляющихся новых данных взгляд на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники-органы-мишени претерпевает значительные изменения, и наряду с механизмом отрицательной обратной связи, возникают предположения о существовании других регуляторных механизмов синтеза, активации и дезактивации ГКС. Тем не менее, в настоящее время имеется сравнительно небольшой объем данных о взаимосвязи между системной и местной продукцией кортизола в тканях. Неуклонный рост числа пациентов с сахарным диабетом (преимущественно 2 типа) и ожирением ставит новые задачи по разработке эффективных лекарственных средств и форм их доставки, методов своевременного выявления и профилактики развития заболевания. Понимание этих процессов позволит создать необходимую научную базу для поиска и разработки новых мишеней для фармакотерапии заболеваний, ассоциированных с нарушением синтеза, активации и действия ГКС.

Ключевые слова: кортизол, неоваскулогенез, сердечно-сосудистые риски, репарация тканей.

Synthesis, activation and deactivation of glucocorticoids. The biological role of cortisol in metabolic disorders

Artemova E.V.*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the light of the emerging new data, the view of the hypothalamic-pituitary-adrenal-target organs system undergoes significant changes, and along with the negative feedback mechanism, there are suggestions of the existence of other regulatory mechanisms for synthesis, activation, and deactivation of glucocorticosteroids (GCS). However, there is currently a relatively small amount of data on the relationship between systemic and local cortisol production in tissues. The inconsistent increase in the number of patients with diabetes mellitus (predominantly type 2) and obesity poses new challenges in developing effective medicines and their delivery forms, Methods of timely detection and prevention of the development of the disease. Understanding these processes will create the necessary scientific basis for the search and development of new targets for the pharmacotherapy of diseases associated with a violation of synthesis, activation and action of GCS.

Keywords: cortisol, vasculogenesis, cardiovascular risks, tissue repair.

*Автор для переписки/Correspondence author – profilaktika@bk.ru.

DOI: 10.14341/OMET2017248-52

Введение

В основе любого научного открытия лежит накопление большого количества клинических наблюдений, литературных данных с последующей суммацией и систематизацией знаний и выдвижением новой гипотезы. В настоящее время имеется достаточное количество информации о механизмах действия кортизола и его клеточных мишенях, локального и системного действия, однако продолжающиеся экспериментальные исследования открывают все больше новых данных о биологической роли гормона. Исходным субстратом в стероидогенезе служит холестерин, либо получаемый с пищей, либо синтезируемый эндогенно из ацетата. Три основных пути биосинтеза в корковом веществе надпочечников приводят к образованию глюкокортикоидов, минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов. Наружная (клубочковая) зона участвует преимущественно в био-

синтезе альдостерона, а внутренние (пучковая и сетчатая) служат местом биосинтеза глюкокортикоидов и андрогенов. Основным глюкокортикоидным гормоном у человека является гидрокортизон (кортизол). Суточная секреция кортизола составляет 15–30 мг и обладает выраженным суточным ритмом. Кортизол в плазме присутствует в трех видах: свободном, связанном с белком и в виде метаболитов. В норме на долю свободного, биологически активного кортизола приходится около 5% его количества, присутствующего в крови. Приблизительно 90% кортизола связывается специфическим белком (α_2 -глобулином) – транскортином, обладающим высоким сродством к гормону. Менее 5% кортизола связывается белком с низким сродством – альбумином. Необходимо отметить, что именно от количества свободного кортизола зависит его биологическая активность, проявляющаяся в непосредственном воздействии на ткани. В норме

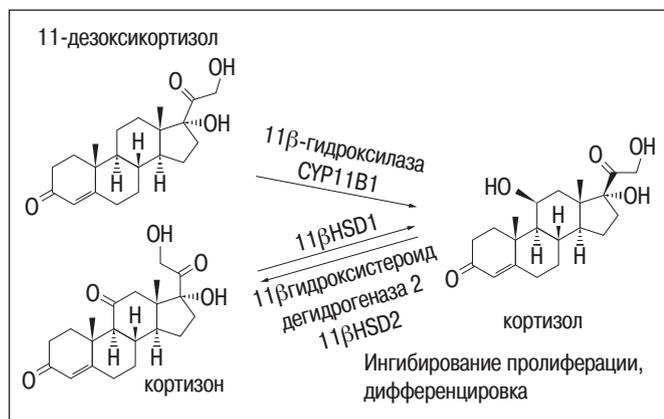


Рис. 1. Конверсия кортизола в кортизон.

глюкокортикостероиды (ГКС) участвуют во всех видах обмена (в метаболизме белков, углеводов, липидов), в связи с чем патофизиологические и клинические изменения при гиперкортицизме колеблются в широких пределах. Гиперпродукция глюкокортикоидов может быть следствием повышения уровня адренокортикотропного гормона при опухолях гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга), опухолях, происходящих из других клеток (бронхов, тимуса, поджелудочной железы), вырабатывающих кортикотропинподобные вещества, или избыточного синтеза кортизола корой надпочечников (синдром Иценко-Кушинга). На примере этих орфанных заболеваний изучены различные эффекты избытка кортизола на органы и ткани. При гиперкортицизме наблюдаются нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, обусловленные стимуляцией глюконеогенеза и развитием инсулинорезистентности, усиление катаболизма белков, уменьшение мышечной массы, истончение кожи, остеопороз, инволюция лимфоидной ткани, своеобразное перераспределение и изменения морфологического состава жировой ткани. Как известно, глюкокортикоиды моделируют физиологию жировой ткани, изменяя секрецию адипокинов непосредственно или в связи с развивающейся инсулинорезистентностью, стимулируют дифференцировку адипоцитов, способствуя образованию новых клеток жировой ткани посредством активации транскрипции ряда ключевых генов [1, 2]. Гипернатриемия, гипокалиемия и, как следствие, артериальная гипертензия обусловлены некоторой минералокортикоидной активностью кортизола, которая проявляется при его избытке.

Как показывают данные исследований, при ожирении и сахарном диабете (СД) 2 типа нередко обнаруживается функциональный гиперкортицизм, не обусловленный гиперпродукцией гормона опухлевой тканью. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2007 г. в мире зарегистрировано 523 млн больных ожирением. ВОЗ прогнозирует, что к 2025 г. половина населения планеты будет иметь избыточный вес [3]. По данным международной федерации диабета (IDF), распространенность СД среди взрослого населения планеты (20–79 лет) составляет около 9% или, в абсолютных цифрах, 415 млн человек. По прогнозам экспертов, к 2040 г. их число достигнет 642 млн. Неуклонный рост числа пациентов

с СД (преимущественно 2 типа) и ожирением ставит новые задачи по разработке эффективных лекарственных средств и форм их доставки, методов своевременного выявления и профилактики развития заболевания.

Кортизол и метаболический синдром

Хорошо известно, что ГКС оказывают влияние на распределение жировой ткани. Ряд исследований показал, что пациенты с ожирением имеют гиперактивацию фермента 11β-HSD1 в жировой ткани [4, 5] и гепатоцитах, ключевого фермента, стимулирующего конверсию метаболически неактивного кортизона в активный кортизол (рис. 1). Напротив, 11β-гидроксистероид дегидрогеназа 2 (11β-HSD2), катализирующая превращение кортизона в кортизон, имела низкую экспрессию.

Как упоминалось ранее, было выдвинуто предположение, что активность 11β-HSD1 может быть одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе развития метаболического синдрома. Данные экспериментальных исследований на животных показали, что селективная 11β-HSD1 гиперэкспрессия в жировой ткани (аналогично тому, что наблюдается у пациентов с ожирением) приводила к развитию метаболического синдрома, и, в частности, дислипидемии, ожирению, гипертензии, связанной с активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон, инсулинорезистентности и нарушению углеводного обмена. Кроме того, адипоциты имели больший размер (рис. 2), чем обычно, основной эффект наблюдался в висцеральной жировой ткани, возможно, из-за более высокой плотности рецепторов к ГКС [6, 7, 8].

Полученные данные позволили рассматривать 11β-HSD1 в качестве новой мишени для фармакотерапии. II фаза рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности селективного ингибитора 11β-HSD1 (INCB013739) у пациентов с избыточной массой тела/ожирением и СД 2 типа показали статистически значимое увеличение печеночной и периферической чувствительно-



Рис. 2. Электронная микрофотография адипоцитов.

сти к инсулину, снижению глюкозы в плазме натощак, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов плазмы и уровня АД [9]. Открытым остается вопрос: каким образом локальная гиперпродукция ГКС влияет на системный уровень кортизола и нарушается ли при этом механизм отрицательной обратной связи?

Кортизол и сердечно-сосудистые риски

По данным Colao A. и соавт., в течение пяти лет после наступления ремиссии болезни Иценко-Кушинга концентрации холестерина, ЛПНП, индекс атерогенности, уровень инсулина остаются выше референсных значений, что определяет этих пациентов в группу высокого риска по сердечно-сосудистым осложнениям даже после достижения ремиссии заболевания [10–12].

Помимо перечисленных метаболических факторов, лежащих в основе сердечно-сосудистых нарушений, кортизол оказывает ингибирующее действие на ангиогенез. Под ангиогенезом стоит понимать процесс роста новых кровеносных сосудов, который является необходимым в репарации тканей и при иных заболеваниях, протекающих с развитием ишемии ткани, таких как ишемическая болезнь сердца, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей и тд.

Регулирование ангиогенеза гипоксией является важным компонентом гомеостаза. В норме в ответ на снижение содержания кислорода в тканях, гипоксиеиндуцируемый фактор 1α (HIF-1) стимулирует рост новых сосудов. Тот же механизм срабатывает и в ишемизированных тканях [13].

HIF-1 контролируемое производство фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) приводит к аутокринной передаче сигнала, что имеет решающее значение для ангиогенеза. Многие из биологических процессов в ангиогенезе, инвазия внеклеточного матрикса и формирование трубки эндотелиальными клетками стимулируются в условиях гипоксии через HIF-1, который активирует транскрипцию десятков генов, чьи белковые продукты играют решающую роль в этих процессах [14].

Как показывают данные исследований, в процессе патологической перестройки миокарда, его гипертрофии, а затем дилатации с развитием сердечной недостаточности, одну из ключевых ролей играет HIF-1. HIF-1 стимулирует выработку VEGF, который, в свою очередь, связывается с рецептором на поверхности эндотелиальных клеток. После чего происходит активация сигнального пути ERK (Ras-ERK и MAPK/ERK), стимулирующего пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов [15, 16, 17].

Глюкокортикоид-опосредованное ингибирование ангиогенеза играет важную роль в физиологии, патофизиологии и терапевтических подходах к некоторым заболеваниям. Тем не менее, механизмы, посредством которых глюкокортикоиды ингибируют рост новых кровеносных сосудов, до конца не изучены. В экспериментальном исследовании James J. Logie и соавт. продемонстрировано, что даже физиологические уровни глюкокортикоидов подавляют ангиогенез, непосредственно предотвращая формирование сосудистой

трубки эндотелиальными клетками. В процессе ангиогенеза эндотелиальные клетки начинают активно пролиферировать, запускается процесс трансформации их морфологической структуры, что приводит к формированию высокоупорядоченных клеточных линий, составляющих внутренний слой новообразованных сосудов.

Воздействие кортизола снижает образование межклеточных контактов, не ухудшая при этом пролиферации, миграции или жизнеспособности эндотелиальных клеток. Предыдущие исследования показывают, что глюкокортикоиды подавляют ангиогенез путем ингибирования синтеза VEGF [18, 19, 20], что доказывает ингибирующее действие кортизола на сигнальные пути, который инициирует образование тубул.

Таким образом, в условиях гиперсекреции кортизола VEGF-опосредованный ангиогенез нарушается, что быстрее приводит к дезадаптации процессов компенсации сердечной деятельности и развитию тяжелой сердечной недостаточности, что и обуславливает неблагоприятный прогноз у пациентов с гиперкортицизмом любой этиологии.

Синтез кортизола в коже.

Регуляция репарации

Ожирение и ассоциированные с ожирением состояния сопровождаются нарушениями физиологической репарации, что увеличивает вероятность замедленного заживления ран. Люди с ожирением имеют высокий риск развития венозных язв, различных кожных заболеваний (например, кандидоза, эритразмы) или более серьезных кожных инфекций (например, целлюлита, некротизирующего фасциита), гнойных осложнений после хирургических вмешательств. Однако роль ГКС в регуляции репарации ран в настоящее время достаточно плохо изучена.

Наряду с тканью надпочечников, синтезирующей глюкокортикоиды, все больше данных стало появляться о местах вненадпочечниковой продукции кортизола, к ним относятся мозг, легкие, сердце, тимус, клетки иммунной системы и кожа [21, 22].

Несмотря на основную функцию кожи служить барьером для защиты внутренней среды организма от агрессивных воздействий, последние исследования в дерматологии были посвящены изучению способности клеток эпидермиса секретировать гормоны. Способность взаимодействовать с центральной нервной системой посредством локальной продукции в системный кровоток гормонов, нейропептидов, нейротрансмиттеров и других регуляторных факторов позволяет рассматривать кожу как нейроэндокринный орган [23].

Кератиноциты – первые клетки, которые реагируют на повреждение целостности кожного покрова, запускающего каскад реакций, что способствует изменению фенотипа кератиноцитов, приводит к их миграции и пролиферации, изменению способности кератиноцитов к адгезии и конфигурации цитоскелета [24] (рис. 3).

Кератиноциты обладают способностью синтезировать холестерин, который является предшественником

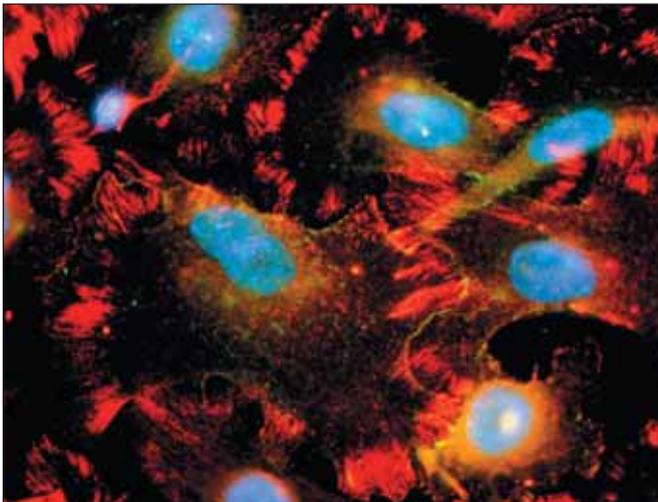


Рис. 3. Иммунофлуоресцентная микрофотография кератиноцитов.

всех стероидных гормонов. Кроме того, как показывает ряд исследований, клетки кожи способны секретировать гипоталамо-гипофизарные гормоны: проопиомеланокортин, адренокортикотропный гормон, тиреотропный гормон и соматотропный гормон [25, 26, 27, 28].

Экспрессия ключевых ферментов стероидогенеза в коже подтверждает предположение о том, что эпидермис может быть основным местом внепочечного синтеза кортизола. Как и ожидалось, ферменты, которые контролируют активность кортизола, а именно конверсию в неактивный кортизон 11 β -HSD1 и 11 β -HSD2, также экспрессируются множеством подтипов кератиноцитов. Экспрессия CYP11B1 преимущественно выражена в базальных и супрабазальных слоях эпидермиса. Эти слои эпидермиса имеют наибольшую способность к пролиферации и являются основными источниками для регенерации тканей [29].

Экспрессия CYP11B1, ключевого фермента синтеза кортизола, повышается в ответ на воздействие АКТГ или провоспалительных цитокинов IL-1, что свидетельствует о прямом стимулирующем действии провоспалительных цитокинов [30] и снижается в ответ на метирапон. По всей видимости, секреция кортизола в ответ на повреждение ткани сначала повышается и достигает пика спустя 48 ч после воздействия повреждающего агента, а затем, при переходе раны в стадию пролиферации, постепенно снижается к исходному уровню спустя 96 ч, что подтверждают данные исследований на культуре человеческих кератиноцитов.

Спустя 96 ч увеличивается экспрессия 11-HSD2 – фермента, конвертирующего преобразование активного кортизола в неактивный кортизон. Чтобы подтвердить предположение о существовании отрицательной обратной связи кортизол/IL-1, в культуру клеток добавляли ингибитор синтеза кортизола – метирапон. По сравнению с контролем, в группе метирапона отмечалось повышение экспрессии IL-1, что подтверждает наличие петли обратной связи, которая регулирует первоначальный ответ на повреждение ткани, предотвращая избыточное воспаление, которое может привести к дальнейшему повреждению тканей.

По данным последних исследований, глюкокортикоиды действуют через Wnt-сигнальный путь, тем самым влияя на клеточный цикл кератиноцитов, ингибируя пролиферацию, миграцию, и индуцируя клеточную дифференцировку. Кроме того, ГКС ингибируют влияние эпидермального фактора роста (EGF), который непосредственно стимулирует миграцию и пролиферацию клеток [31, 32].

Таким образом, даже при функциональном гиперкортицизме за счет описанных механизмов нарушается нормальная репарация ткани. Эпидермис ран теряет способность к пролиферации и миграции, что может приводить к длительной персистенции раневых дефектов.

Заключение

В свете появляющихся новых данных, взгляд на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники-органы-мишени претерпевает значительные изменения, и наряду с механизмом отрицательной обратной связи возникают предположения о существовании других регуляторных механизмов синтеза, активации и дезактивации ГКС. Тем не менее, в настоящее время имеется сравнительно небольшой объем данных о взаимосвязи между системной и местной продукцией кортизола в тканях. Понимание этих процессов позволит создать необходимую научную базу для поиска и разработки новых мишеней для фармакотерапии заболеваний, ассоциированных с нарушением синтеза, активации и действия ГКС.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Rask E, Olsson T, Söderberg S, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1418-1421. doi:10.1210/jc.86.3.1418.
2. Rask E, Walker BR, Söderberg S, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: Increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3330-3336. doi:10.1210/jc.87.7.3330.
3. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88. doi:10.1186/1471-2458-9-88.
4. Pereira CD, Azevedo I, Monteiro R, Martins MJ. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:869-881. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01582.x.
5. Morgan S a, McCabe EL, Gathercole LL, et al. 11 β -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(24):E2482-91. doi:10.1073/pnas.1323681111.
6. Bujalska IJ, Walker EA, Tomlinson JW, Hewison M, Stewart PM. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in differentiating omental human preadipocytes: from de-activation to generation of cortisol. *Endocr Res.* 2002;28(4):449-461. doi:10.1081/ERC-120016822.
7. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome. *Science (80-).* 2001;294(5549):2166-2170. doi:10.1126/science.1066285.

DOI: 10.14341/ОМЕТ2017248-52

8. Wamil M, Seckl JR. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a promising therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2007;12(13-14):504-520. doi:10.1016/j.drudis.2007.06.001.
9. Joharapurkar A, Dhanesha N, Shah G, Kharul R, Jain M. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Pharmacol Rep*. 2012;64(5):1055-1065.
10. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(0021-972X (Print)):2664-2672.
11. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2):188-194. doi:10.1007/s11102-015-0645-6.
12. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa E, Martinez N, Mercado M. Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation. *Endocr Pract*. 2013;19(2):252-258. doi:10.4158/EP12247.OR [doi].
13. Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(1):15-26. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.12.003.
14. Webb JD, Coleman ML, Pugh CW. Hypoxia, hypoxia-inducible factors (HIF), HIF hydroxylases and oxygen sensing. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(22):3539-3554. doi:10.1007/s00018-009-0147-7.
15. Hoeven A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn E a. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*. 2004;56(4):549-580. doi:10.1124/pr.56.4.3.549.
16. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell Signal*. 2007;19(2007):2003-2012. doi:10.1016/j.cellsig.2007.05.013.
17. Oka T, Morita H, Komuro I. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;92:46-51. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.01.028.
18. Matsuda S, Gomi F, Oshima Y, Tohyama M, Tano Y. Vascular endothelial growth factor reduced and connective tissue growth factor induced by triamcinolone in ARPE19 cells under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):1062-1068.
19. Rao R, Redha R, Macias-Perez I, et al. Prostaglandin E2-EP4 receptor promotes endothelial cell migration via ERK activation and angiogenesis in vivo. *J Biol Chem*. 2007;282(23):16959-16968. doi:10.1074/jbc.M701214200.
20. Logie JJ, Ali S, Marshall KM, Heck MMS, Walker BR, Hadoke PWF. Glucocorticoid-mediated inhibition of angiogenic changes in human endothelial cells is not caused by reductions in cell proliferation or migration. *PLoS One*. 2010;5(12). doi:10.1371/journal.pone.0014476.
21. Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, et al. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:107-123. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.02.006.
22. Cirillo N, Prime SS. Keratinocytes synthesize and activate cortisol. *J Cell Biochem*. 2011;112(6):1499-1505. doi:10.1002/jcb.23081.
23. Slominski A, Wortsman J, Kohn L, et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1449-1455. doi:10.1046/j.1523-1747.2002.19617.x.
24. Jamora C, DasGupta R, Kocieniewski P, Fuchs E. Links between signal transduction, transcription and adhesion in epithelial bud development. *Nature*. 2003;422(6929):317-322. doi:10.1038/nature01893.
25. Slominski A, Malarkey WB, Wortsman J, Asa SL, Carlson A. Human skin expresses growth hormone but not the prolactin gene. *J Lab Clin Med*. 2000;136(6):476-481. doi:10.1067/mlc.2000.110605.
26. Kono M, Nagata H, Umemura S, Kawana S, Osamura RY. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. *FASEB J*. 2001;15(12):2297-2299. doi:10.1096/fj.01-0254fje.
27. Kauser S, Slominski A, Wei ET, Tobin DJ. Modulation of the human hair follicle pigmentation unit by corticotropin-releasing hormone and urocortin peptides. *FASEB J*. 2006;20(7):882-895. doi:10.1096/fj.05-5257com.
28. Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. Cutaneous glucocorticosteroidogenesis: Securing local homeostasis and the skin integrity. *Exp Dermatol*. 2014;23(6):369-374. doi:10.1111/exd.12376.
29. Redvers RP, Li A, Kaur P. Side population in adult murine epidermis exhibits phenotypic and functional characteristics of keratinocyte stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(35):13168-13173. doi:10.1073/pnas.0602579103.
30. Vukelic S, Stojadinovic O, Pastar I, et al. Cortisol synthesis in epidermis is induced by IL-1 and tissue injury. *J Biol Chem*. 2011;286(12):10265-10275. doi:10.1074/jbc.M110.188268.
31. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, et al. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv wound care*. 2014;3(7):445-464. doi:10.1089/wound.2013.0473.
32. Shi Y, Shu B, Yang R, et al. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):120. doi:10.1186/s13287-015-0103-4.

Информация об авторах [Authors Info]

Артемова Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Artemova, MD]; Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [Address: 11, Dm. Ulyanov street, Moscow, 117036 Russia]; ORCID: 0000-0002-2232-4765; eLibrary SPIN: 4649-0765; e-mail: profilaktika@bk.ru.

Цитировать:

Артемова Е.В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 2 — С.48-52. doi: 10.14341/ОМЕТ2017248-52

To cite this article:

Artemova EV. Synthesis, activation and deactivation of glucocorticoids. The biological role of cortisol in metabolic disorders. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):48-52. doi: 10.14341/ОМЕТ2017248-52