

С. Г. Опімах ІСТОРІЯ ВІНАХОДУ І РОЛЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

ДУ «Національний науковий центр фізіотерії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Україна

ІСТОРІЯ ВІНАХОДУ І РОЛЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

С. Г. Опімах

Резюме

Глюкокортикостероїди (ГКС) є вагомим арсеналом клінічної медицини, що відіграють життєво важливу роль у лікуванні широкого спектру захворювань запальної, аутоімунної та алергічної природи від вирішених надзвичайних гострих ситуацій до лікування хронічних станів.

У статті наведено результати дослідження історії винаходу і ролі глюкокортикостероїдів в пульмонології за даними літератури.

Історія вивчення ГКС починається з 1563 року, коли були описані наднирники. У 1855 році англійський лікар Томас Аддісон описав рідкісне захворювання зі смертельним перебігом у людей, більша частина надниркових залоз яких була зруйнована. Наступні 100 років тривав пошук і вивчення природи активних речовин наднирників, відсутність яких призводила до тяжкого захворювання. У на межі 19 та 20 століть після відкриття адреналіну стало зрозуміло, що кора і мозкова речовина наднирників мають різні функції. Через малу концентрацію у тканинах наднирників тварин, дорожчу вартість виготовлення екстрактів і складність відокремлення органічних речовин спорідненої природи, розпізнавання активної субстанції кори наднирників (що виявилася сумішшю трьох десятків речовин, шість з яких були дієвими) тривало ще 50 років. Найбільший успіх у цьому мали лабораторії Едварда Кендалла (США) і Тадеуса Райхштейна (Швейцарія). Лікар-ревматолог Філіп Хенч (США) провів клінічні спостереження з глибоким розумінням природи ревматоїдного артриту і ролі кори надниркових залоз, що дозволило застосувати винайдені ГКС не тільки для лікування хвороби Аддісона, але й в ревматології і сприяло відкриттю нових терапевтичних можливостей ГКС. Названі троє вчених були нагороджені Нобелівською премією. Хронологія отримання системних ГКС наступна: кортизон (1948), гідрокортизон (1950), преднізон, преднізолон (1954), триамцинолон (1956), метилпреднізолон (1957), дексаметазон (1958). На початку 1970-х років був розроблений та впроваджений в клінічну практику перший інгаляційний ГКС беклометазону дипропіонат. ГКС знайшли своє місце при лікуванні практично всіх як найбільш поширених, так і дуже рідкісних захворювань в пульмонології. Завдяки оптимальному співвідношенню ефективності та безпеки інгаляційні ГКС є невід'ємною частиною лікування бронхіальної астми та деяких груп пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Ключові слова: глюкокортикостероїди, історія винаходу, Філіп Хенч, Едвард Кендалл, Тадеус Райхштейн, роль в пульмонології

Укр. пульмонол. журнал. 2024;32(3):63–71.

Опімах Світлана Генріхівна

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», діділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень

Старший науковий співробітник

Канд. мед. наук

10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна

Тел./факс: 380 44 275-27-33, sveta_infodoc@ukr.net

HISTORY OF THE INVENTION AND THE ROLE OF GLUCOCORTICOSTEROIDS IN PULMONOLOGY

S. G. Opimakh

Abstract

Glucocorticosteroids (GCS) are a significant arsenal of clinical medicine, which play a vital role in the treatment of a wide range of diseases of an inflammatory, autoimmune and allergic nature, from the solution of emergency acute situations to the treatment of chronic conditions.

The aim was to study the history of the invention and the role of glucocorticosteroids in pulmonology using the literature data.

The history of the study of GCS began in 1563, when the adrenal glands were described. In 1855, the English doctor Thomas Addison described a rare disease with a fatal course in people with almost destroyed adrenal glands. For the next 100 years, the search and study of the nature of the adrenal glands active substances continued. At the turn of the 19th and 20th centuries, adrenaline was discovered and it became clear that the cortex and medulla of the adrenal glands have different functions. Due to the low concentration of active substances in the tissues of the adrenal glands of animals, the expensive cost of producing extracts and the difficulty of separating similar composition organic substances, the recognition of the active substance of the adrenal cortex (which was a mixture of three dozen substances, six of which were active) took another 50 years. The laboratories of Edward Kendall (USA) and Tadeus Reichstein (Switzerland) had the greatest success in this. Rheumatologist Philip Hench (USA) conducted clinical observations with a deep understanding of the nature of rheumatoid arthritis and the role of the adrenal cortex, which made it possible to use the invented GCS not only for the treatment of Addison's disease, but also in rheumatology and contributed to the discovery of new therapeutic possibilities. The three above named scientists were awarded the Nobel Prize. The chronology of development of systemic corticosteroids is as follows: cortisone (1948), hydrocortisone (1950), prednisone, prednisolone (1954), triamcinolone (1956), methylprednisolone (1957), dexamethasone (1958). In the early 1970s, the first inhaled GCS beclomethasone dipropionate was developed and introduced into clinical practice. GCS have found their place in the treatment of almost all the most common and very rare diseases in pulmonology. Due to the optimal ratio of efficiency and safety, inhaled corticosteroids are an integral part of the treatment of bronchial asthma and some groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: glucocorticosteroids, history of the invention, Philip Sh. Hench, Edward C. Kendall, Tadeus Reichstein, role in pulmonology.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(3):63–71.

Svitlana G. Opimakh

SI «National scientific center of phthisiology, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, Senior research associate

PhD

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel./fax: 380 44 270 27 33, sveta_infodoc@ukr.net

Кортикостероїди — це клас стероїдних гормонів, які продукуються та виділяються корою надниркових залоз у відповідь на стимуляцію адренекротикотропним гормоном гіпофіза та регулюються гіпоталамічним релізинг-гормоном кротикотропіном. Основними корти-

костероїдними гормонами є мінералокортикоїди, що чинять вплив на баланс електролітів і води (альдостерон), та глюкокортикоїди, що впливають на метаболізм та медіатори запалення (кортизол). Глюкокортикоїди знайшли широке застосування в клінічній медицині [1,2].

Термінологія натуральних та синтетичних гормонів кори надниркових залоз, що зустрічається в літературі, досить різноманітна: «стероїди», «кортикоїди», «корти-

костероїди», «глюкокортикоїди» або «глюкокортикостероїди». В контексті даної статті перші три визначення не досить точні, або мають вельми широке трактування. Під час першого Європейського Симпозіуму, присвяченого глюোকортикоїдній терапії під егідою European League Against Rheumatism (EULAR), групою експертів із Німеччини, Великої Британії, Італії, Португалії, Швейцарії та Нідерландів було розроблено і прийнято консенсус з термінології, номенклатури, доз і режимів призначення глюোকортикостероїдів. Згідно матеріалів симпозіуму, рекомендовано використовувати більш точні терміни «глюোকортикоїди» або «глюোকортикостероїди» (ГКС) для цієї групи лікарських засобів [3].

ГКС є синтетичними препаратами, які імітують дію природних гормонів в організмі. ГКС були і є вагомим арсеналом клінічної медицини протягом десятиліть та продовжують розвиватися. Завдяки потужній протизапальній, імуносупресивній та метаболічній дії вони мають широкий спектр застосування. ГКС виявилися цінним інструментом і залишаються незамінними в клінічній практиці, відіграючи життєво важливу роль у лікуванні широкого спектру захворювань запальної, аутоімунної та алергічної природи від вирішення надзвичайних гострих ситуацій до лікування хронічних станів. Сфера застосування ГКС включає ревматологію, пульмонологію, дерматологію, гастроентерологію, офтальмологію, онкологію, але не обмежується ними [4].

Відкриття ГКС стало революційною подією для теоретичної і практичної медицини. Нобелівську премію з фізіології та медицини 1950 року присудили спільно трьом винахідникам Філіпу Шоуолтеру Хенчу (Philip Showalter Hench), Едварду Келвіну Кендаллу (Edward Calvin Kendall), а також Тадеусу Райхштейну (Tadeus Reichstein) за відкриття щодо гормонів кори надниркових залоз, їх структури та біологічних ефектів [5].

Історія ГКС не починається і не закінчується нагородою трьох вчених-винахідників на церемонії вручення Нобелівської премії. Для винаходу ГКС знадобилася робота десятків людей, понад тридцять років досліджень і, як завжди, трохи удачі. За словами Метта Дейсі (Matt Dasy), директора Heritage Hall, музею клініки Мейо, "існує щось на кшталт гравітаційного тяжіння, коли різні люди збираються разом, і формують у хорошому сенсі ідеальний шторм, де відбуваються дійсні відкриття» [6].

Відкриття глюোকортикостероїдів

Перші спостереження, що призвели до знайомства людства з ГКС описані за чотири сторіччя до появи флаконів з цими необхідними лікарськими засобами. У 1563 році італійський анатом Бартоломео Євстахій (Bartolomeo Eustachio) знайшов і описав два схожі на залози органи у верхніх полюсів нирок людини. Дещо пізніше в них розрізнили центральні порожнини, заповнені рідиною. З огляду на обмежений розвиток методів експериментальної медицини, про функції цих органів довгий час нічого не було відомо. Не сталося великого прогресу і в 1716 році, коли Академія наук Бордо оголосила премію за роботу на тему значення наднирників. Жодна з надісланих статей (які свідчили радше про жваву уяву, ніж про наукове дослідження) не знайшла прихильності в

очах судді, який присуджував премію, відомого філософа Монтеск'є (Montesquieu). Він зауважив: «Можливо, випадковість колись дасть нам те, чого ми не змогли досягти всіма нашими зусиллями» [7].

Від опису наднирників до первинного розуміння їх функції минуло близько трьох століть. У 1854 році німецький анатом Келлікер (Kölliker) в огляді на цю тему писав, що надниркові залози знайдені у різних груп тварин і зустрічаються у всьому ряду хребетних. Було виділено дві зовсім різні частини: зовнішню частину, досить тверду кору, і внутрішню, м'якшу мозкову речовину, яка в людини легко розпадається і є джерелом рідини, яку раніше спостерігали як центральні порожнини, заповнені рідиною. Келлікер класифікував кору наднирників як залози без протоків, які ми тепер називаємо ендокринними [7].

У 1855 році була опублікована робота англійського лікаря Томаса Аддісона (Thomas Addison) про рідкісне захворювання зі смертельним перебігом, яке характеризувалося головним чином анемією, загальною слабкістю і втому, розладами травлення, ослабленням серцевої діяльності та своєрідною темною пігментацією шкіри. Він зміг показати, що хвороба мала місце у людей, більша частина надниркових залоз яких була зруйнована. На свій час робота Аддісона становила один із основних внесків у знання про внутрішню секрецію в цілому і роль надниркових залоз зокрема. У свою чергу це призвело до всебічних експериментів на тваринах, з яких виявилось, що видалення надниркових залоз призводить до швидкої смерті, а патологічні симптоми нагадували такі при хворобі Аддісона. Наступним кроком досліджень були спроби отримати з надниркових залоз ту активну речовину, відсутність якої, як можна припустити, призводила до згаданих серйозних симптомів [7].

Значимий прорив у вивченні функції наднирників у другій половині 19 століття зробили Джордж Олівер (George Oliver) та Едвард Альберт Шефер (Edward Albert Schäfer). Оскільки однією з характеристик хвороби Аддісона є вражаюча слабкість серцевої діяльності та низький кров'яний тиск, Олівер і Шефер незалежно припустили, що надниркова залоза постійно викидає в кров щось необхідне для підтримки тону судин. Олівер виявив, що пероральне застосування гліцеринового екстракту надниркових залоз овець і корів змінює діаметр променевої артерії. А професор Шефер і його колеги виявили, що, за винятком супраренальних і гіпофізарних екстрактів, усі ін'єкційних екстракти різних залоз викликали більш-менш виражене зниження артеріального тиску. У 1894 році Шефер і Олівер почали разом вивчати вплив екстрактів надниркових залоз на серцево-судинну систему [8]. За кілька років з екстракту наднирників виділили адреналін, з'ясували склад і запровадили його штучне виробництво. Однак спроби за допомогою адреналіну запобігти розвитку захворювання після видалення надниркових залоз повністю провалилися. Пояснення цьому було дано, коли Бідль (Biedl) та інші дослідники показали, що у патології, що вивчається, відіграє роль не мозкова речовина, а саме кора наднирників. З'ясувалося, що дві частини надниркових залоз відрізняються за своїми функціями, а мозкова речовина

і кора наднирників функціонально самостійні, хоча й об'єднані структурно в одному органі [7].

Почалися спроби виділити активну речовину з кори наднирників, проте це виявилось складним завданням, що вимагало об'єднання зусиль ряду дослідників. Особливо важливий внесок у цю область зробили Оскар П. Вінтерштайнер (Oskar Paul Wintersteiner) і Джозеф Дж. Пфіффер (Joseph J. Pfiffner), а також Едвард Кендалл з клініки Мейо в Рочестері та Тадеус Райхштейн з Базеля та їхні співробітники. До тих пір, поки зусилля дослідників зводилися до екстрагування активного фактора, або кортину, як його називали, водою, отримані результати були не надто переконливими. Відкриття того факту, що діюча основа також переходить у багато органічних розчинників, таких як спирт, ефір, бензол тощо, привело дослідників до методу отримання кортину, який дав продукт, що місяцями підтримував життя експериментальних тварин. Процес екстракції представляв собою подрібнення 3-4 кілограмів цілих заморожених наднирників великої рогаатої худоби (які були заморожені на біїні перед відправкою в лабораторію), а потім негайне їх перенесення в перший із ряду розчинників, починаючи з етанолу або ацетону. Найскладнішою частиною виділення речовин було відокремлення адреналіну [9].

Наприкінці 1920-х і на початку 1930-х років кілька американських дослідницьких груп оголосили про те, що їм вдалося виробити більш-менш чистий екстракт з кори наднирників, який при введенні тваринам, у яких надниркові залози були пошкоджені або видалені, подовжував їх життя, а також сприятливо впливав на пацієнтів, які страждають на хворобу Аддісона [9].

У 1930 році Вілбуру В. Свінглу (Wilbur W. Swingle) і Джозефу Пфіфферу, біохімікам із Принстонського університету, вдалося підготувати достатню кількість адренкортикальної речовини для клінічних випробувань. Для отримання одного мілілітра ін'єкційного препарату використовували матеріал наднирників двох бичків. Випробування проводилися в клініці Мейо Леонардом Г. Раунтрі (Leonard G. Rowntree). Було проліковано 20 пацієнтів з хворобою Аддісона, замісна терапія зазвичай була тимчасово успішною [9]. Тоді здалося можливим не тільки отримати кортин у чистому вигляді, а й встановити його природу [7].

У грудні 1933 року з екстракту надниркової залози вперше було отримано кристалічну органічну речовину. Кендаллу та його групі вдалося виявити, що він містить вуглець, водень і кисень, і відтворити його емпіричну формулу. Але це був лише початок без підозри, що кортин не є однорідним. Подальші дослідження показали, що проблема набагато складніша, ніж уявлялося спочатку. Насправді Кендалл і його співробітники створили суміш різних речовин, тісно пов'язаних одна з одною, і їх робота являла собою перші кроки в кристалізації цілої серії кортинових речовин. У найближчі роки їх було знайдено близько тридцяти. Завдання розрізнення цих хімічно дуже близьких речовин було пов'язане з величезними труднощами, оскільки вони знаходяться в корі наднирників в надзвичайно малих кількостях і легко утворюють змішані кристали [9].

Звісно, вчені не здавалися, а продовжували пошуки. Кендалл позначав сполуки за алфавітом, тоді як Райхштейн використовував власну літерну номенклатуру. До 1939 року Райхштейн виділив 22 адренкортикальні субстанції, тоді як Кендалл виділив 11 сполук дещо іншими методами. Однак лише шість продемонстрували фізіологічні ефекти на тваринах, у яких були видалені наднирники. Паралельно з отриманням кортинових речовин у чистому вигляді, була з'ясована їх хімічна структура. Райхштейну вдалося перетворити одну із них на речовину, яка мала таку саму природу і хімічну схожість з чоловічим статевим гормоном. Оскільки всі речовини кортину тісно пов'язані одна з одною, відкриття Райхштейна означало, що, як і статеві гормони, вони належать до великої та важливої групи стероїдів. Вітамін D і жовчні кислоти, як і найважливіші у середині минулого сторіччя серцеві засоби, активні речовини в листі наперстянки та насінні строфанта, також тісно пов'язані зі стероїдами [7].

З метою вивчення властивостей шести активних речовин група біохіміків Кендалла зосередила свої дослідження на сполуках, які вони назвали А, В, Е і F (рис. 1). Шість активних коркових гормонів характеризувалися, серед іншого, подвійним зв'язком у стероїдному скелеті. Якщо цей подвійний зв'язок був відсутнім, речовини були неактивні. За хімічним складом вони дуже незначно відрізнялися один від одного, складалися з 21 атома вуглецю, а кількість атомів кисню в молекулі становила три, чотири або п'ять. Згідно з оглядами Кендалла в 1941 році, експерименти на щурах та собаках із адреналектомією показали, що заміни атомів у положеннях C11 та/або C17 стероїдного скелету речовин відповідають за різні фізіологічні ефекти. Виділили дві основні категорії: сполуки, у яких відсутній кисень на C11, впливають на електроліти, затримку натрію та рідини, а ті, у яких в цій позиції знаходиться кисень, наприклад «сполука Е», впливають на глюконеогенез і протидіють шоку та запаленню [9]. Вперше встановлене Райхштейном і Кендалом положення додаткових атомів кисню в молекулі потенційно відкривало шлях для напівсинтетичного виробництва, наприклад з легше доступних жовчних кислот або матеріалу з певного виду *Strophanthus* [7].

Неоднорідність функції кортинових речовин відповідала і клінічним спостереженням. Поступово з'ясувалося, що у випадках хвороби Аддісона з'являється ряд інших симптомів, крім тих, які були відомі з класичного опису. Найбільш серйозні порушення позначаються на обміні речовин і роботі нирок. Перші проявляються у зниженні перетворенні білка на цукор, сповільненні процесів обміну речовин, погіршенні м'язової роботи, зниженні температури тіла. Порушення в роботі нирок проявляються в затримці в організмі азотистих продуктів, а також солей калію, тоді як звичайна сіль виділяється в підвищених кількостях. Таким чином порушується сольовий і рідинний баланс. Різні клінічні симптоми дефіциту секреції надниркових залоз свідчили, що різні активні кортикальні стероїди мають неоднаковий ефект [7].

Дослідження були важкими через дороговартісну та складну ізоляцію речовин. Так як на той час наукова праця була спрямована на хворобу Аддісона, фармаце-

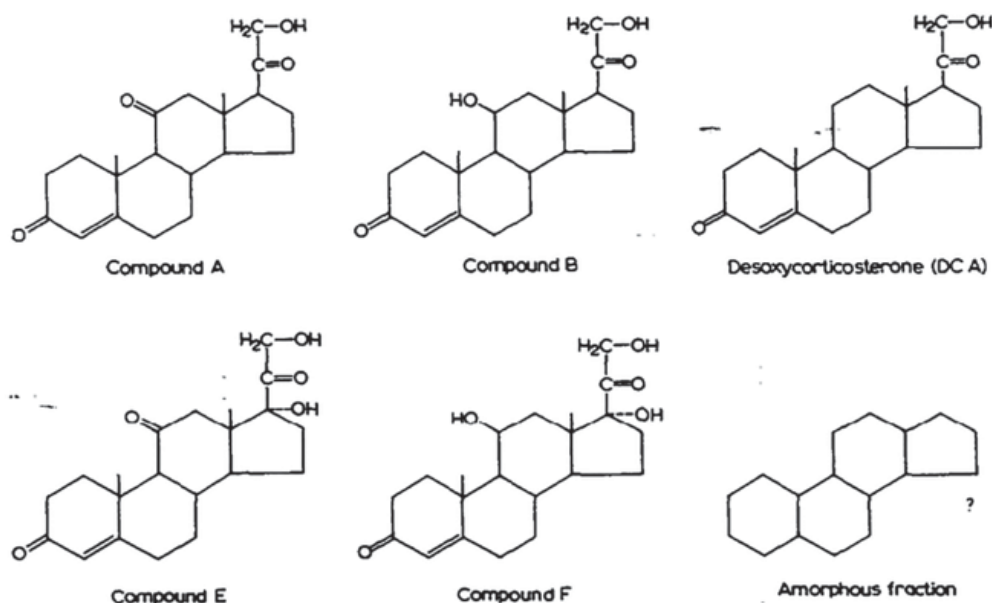


Fig. 1. Structural formulas of compounds A, B, E, F and desoxycorticosterone. Compounds E and F are identical with A and B respectively, except for the presence of an additional hydroxyl group at position 17. Desoxycorticosterone does not possess a substituent either at 11 or 17.

Рис. 1. Хімічні формули активних кортинових субстанцій. Ілюстрація з Нобелівської лекції Едварда Кендалла 11 грудня 1950 року [10]

втичні компанії не робили інвестицій у проект з відносно незначною кількістю пацієнтів. 1000 фунтів надниркових залоз великої рогатої худоби давали 340 мг сполуки E і менше 100 мг сполуки F [9]. Такий незначний вихід чистих речовин (щонайбільше приблизно 1:1 000 000) вимагав надзвичайно великої кількості сировини. Експерименти проводилися лише на дрібних тваринах, клінічні випробування були неможливими [7, 10].

Це надихнуло Райхштейна вперше отримати один з компонентів кортину напівсинтетичним методом з похідної жовчної кислоти, і тому, будучи легкодоступним, він був цінним засобом у випадках хвороби Аддісона та деяких інших випадках зниження функції кори наднирників. Але з часом врешті решт в чотирьох різних лабораторіях, серед яких колективи Кендалла і Райхштейна, було виділено активну кортикальну речовину — найвідомішу з усіх. Спочатку вона називалася сполукою E, а в 1950 році — кортизоном або кортоном [7].

Таким чином, із 6 активних речовин (рис. 1) дегідрокортикостерон (desoxycorticosterone) був синтезований Райхштейном у 1939 році [11]. Сполука A виявилася 11-дегідрокортикостероном, сполука B — кортикостероном, сполука E — 17-гідрокси-11-дегідрокортикостероном — кортизоном, сполука F — 17-гідрокортикостероном — кортизолом (гідрокортизоном) [12]. Аморфна фракція — електрокортин — виявилась альдостероном [13]. Т. Райхштейн брав активну участь у виділенні та синтезі альдостерону [11]. Решта неактивних речовин з дуже подібними структурами, ймовірно, були попередниками або продуктами перетворення активних факторів [7].

Одночасно з експериментальною роботою біохіміків і фізіологів у клінічній практиці сформувався запит, а пізніше і попит на виробництво ліків з властивостями

гормонів кори наднирників. Протягом кількох десятиліть Філіп Хенч, лікар-ревматолог з клініки Мейо, вивчав покращення перебігу хронічних захворювань суглобів, які з'являлися під час вагітності або у випадках жовтяниці. Він передбачав наявність спільного чиннику у цьому зв'язку і сприймав хворобливі розлади як вираження змін у метаболізмі, а не як наслідок інфекції, як вважалося раніше. Під час вагітності виділяється підвищена кількість статевих гормонів, а при жовтяниці жовчні кислоти затримуються в організмі. Хенч вважав ймовірним, що хворобливі зміни можуть бути пов'язані з порушеннями функції надниркових залоз. Подібний напрямок думок також описував Сельє (Selye). Спільно з Кендаллом Хенч починав лікувати випадки хронічного ревматоїдного артриту ще кортином, але безуспішно. Коли ж став доступним кортизон, вони спробувати свою долю знову. У квітні 1949 року Хенч, Кендалл, Слокумб (Slocumb) і Поллі (Polley) опублікували свій досвід щодо вражаючих ефектів кортизону у випадках хронічного ревматоїдного артриту [7].

Винахід ГКС зробив можливим початок нової епохи в лікуванні найважливіших з соціальної точки зору та найважливіших для терапії захворювань. Нобелівський комітет не зміг залишити поза увагою таку подію, адже цінність відкриття полягала не тільки в негайних практичних результатах, але й у тому, що воно вказало на нові напрямки досліджень, а робота різних наукових шкіл була чудовим прикладом тісної співпраці між представниками фізіології, біохімії та клінічної медицини учених з різних країн [7].

У 1950 році Каролінський інститут вирішив присудити Нобелівську премію з фізіології та медицини доктору Хенчу, професору Кендаллу і професору Райхштейну спільно за відкриття щодо гормонів кори надниркових залоз, їх структури та біологічних ефектів [7].

Лауреати Нобелівської премії

Професор Едвард Кендалл був обраний до нагородження за великий внесок у виділення та ідентифікацію гормонів кори наднирників, а також за сприяння штучному виробництву деяких із цих речовин. Він переконливо показав, що їх біологічні ефекти залежать від хімічної структури [7].

Едвард Кендалл народився 8 березня 1886 року у Південному Норуолці, Коннектикут, США (рис. 2). Здобув освіту в Колумбійському університеті, де отримав ступінь бакалавра наук у 1908 році та ступінь магістра наук, спеціалізуючись на хімії, у 1909 році. З 1909 до 1910 року був стипендіатом Гольдшмідта цього університету, а в 1910 році отримав ступінь доктора наук з хімії. З 1910 по 1911 рік працював хіміком-дослідником компанії Parke, Davis and Co. у Детройті, штат Мічиган, США. Тут він досліджував щитовидну залозу, а з 1911 по 1914 роки продовжив цю роботу в лікарні Святого Луки, Нью-Йорк. У 1914 році він був призначений керівником відділу біохімії в аспірантурі Фонду Мейо, Рочестер, який є філією Університету Міннесоти, в 1915 році — директором відділу біохімії, а згодом професором фізіологічної хімії. 1 квітня 1951 року Кендалл досяг віку виходу на пенсію у Фонді Мейо, і він прийняв посаду запрошеного професора на кафедрі біохімії в Принстонському університеті. Ім'я Кендалла завжди буде асоціюватися з виділенням ним тироксину, активного гормону щитоподібної залози, але він також відомий своєю кристалізацією глутатіону, хімічну природу якого він встановив, а також своєю роботою щодо систем окиснення у тварин. Після свого виходу на пенсію в Принстонському університеті Кендалл продовжив дослідження хімії кори надниркових залоз. Едвард К. Кендалл помер 4 травня 1972 року [14].

Професор Тадеус Райхштейн був обраний до нагородження завдяки тому, що він з колегами першим виді-

лив чотири активні гормони з кори надниркових залоз, першим синтезував один із них, довів їх стероїдну природу і відкрив численні подробиці структури та властивостей. Таким чином було прокладено шлях до синтезу і створення нових ліків [7].

Тадеус Райхштейн народився 20 липня 1897 року у Влоцлавеку, Польща (рис. 3). Він був сином Ісидора Райхштейна та Гастави Брокман. Провевши своє раннє дитинство в Києві, де його батько був інженером, Райхштейн отримав освіту спочатку в школі-інтернаті в Єні (Німеччина), а далі, коли його сім'я переїхала до Цюриха, спершу у приватного вчителя, а пізніше у Oberrealschule (технічній школі молодшого коледжу) та Eidgenössische Technische Hochschule (E.T.H.) (державному технічному коледжі).

У 1916 році Райхштейн склав іспит на зрілість і почав вивчати хімію в E.T.H. у Цюриху, отримавши там диплом у 1920 році. Потім провів рік у промисловості, працював над докторською дисертацією. У 1922 році він закінчив навчання і розпочав дослідження під керівництвом професора Штаудінгера щодо складу ароматичних речовин у смаженій каві. У 1929 році отримав кваліфікацію викладача E.T.H. Тут він читав лекції з органічної та фізіологічної хімії, а в 1931 році, коли закінчилася його робота над ароматичними речовинами в каві та цикорії, Райхштейн став асистентом професора Л. Ружицької і зміг присвятити себе виключно науковим дослідженням. У 1934 році він був призначений викладачем, у 1937 році — доцентом, а в 1938 році — професором фармацевтичної хімії та директором Фармацевтичного інституту Базельського університету. У 1946 році він очолив, крім того, кафедру органічної хімії, і обіймав обидва ці призначення до 1950 року, коли був призначений новий директор Фармацевтичного інституту [15].

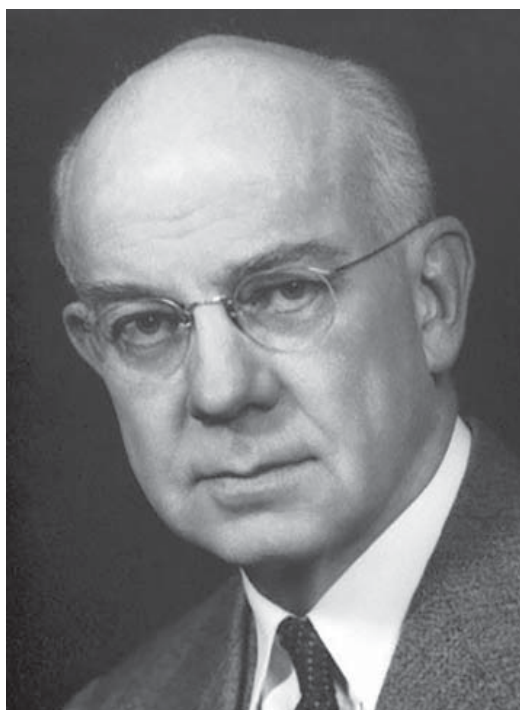


Рис. 2. Едвард Келвін Кендалл
(8 березня 1886–4 травня 1972)



Рис. 3. Тадеус Райхштейн
(20 липня 1897–1 серпня 1996)



**Рис. 4. Філіп Шоуолтер Хенч
(28 лютого 1896–30 березня 1965)**

У 1933 році Райхштейну вдалося, незалежно від сера Нормана Гаворта та його співробітників у Бірмінгемі, синтезувати вітамін С (аскорбінову кислоту). Крім того, він працював над глікозидами рослин. У 1947 році він отримав ступінь почесного доктора Сорбонни в Парижі, а в 1952 році був обраний іноземним членом Королівського товариства в Лондоні. У 1953–1954 роках у співпраці з іншими колегами виділив і пояснив структуру альдостерону. Останні роки свого життя Райхштейн провів у власному ботанічному саду та лабораторії, займаючись цитогенетикою папороті та зв'язками між різними видами цієї архаїчної рослини. Незважаючи на надзвичайні та цінні наукові досягнення, він завжди був дуже скромною людиною з гуманістичним настроєм [16]. Тадеус Райхштейн помер 1 серпня 1996 року.

Доктор Філіп Хенч був обраний до нагородження завдяки блискучим дослідженням сприятливого впливу вагітності та жовтяниці на ревматоїдний артрит, що стали відправною точкою для подальшого відкриття позитивного впливу гормонів кори надниркових залоз на ці та деякі інші захворювання. Таким чином були винайдені нові терапевтичні можливості та отримано глибше розуміння природи цих станів і ролі кори надниркових залоз [7].

Філіп Шоуолтер Хенч народився в Піттсбурзі, штат Пенсільванія, 28 лютого 1896 року в сім'ї Джейкоба Бікслера Хенча та Клари Шоуолтер (рис. 4). Після відвідування місцевих шкіл він вступив до коледжу Лафайєтт, Істон, штат Пенсільванія, де отримав ступінь бакалавра мистецтв у 1916 році. У 1917 році він був зарахований до медичного корпусу армії Сполучених Штатів, але був переведений до резервного корпусу, щоб закінчити медичну підготовку. У 1920 році він отримав ступінь доктора медицини в Піттсбурзькому університеті. Після року інтернатури в лікарні Святого Франциска, Піттсбург, він

став стипендіатом Фонду Мейо, аспірантури факультету медицини Університету Міннесоти. Його співпраця з клінікою Мейо почалася в 1923 році, коли він став спочатку асистентом, а потім, через три роки, керівником відділення ревматичних захворювань. Між 1928 і 1929 роками доктор Хенч навчався за кордоном, у Фрайбурзькому університеті та в клініці фон Мюллера в Мюнхені. У 1928 році він був призначений інструктором у Фонді Мейо, у 1932 році — доцентом, у 1935 році — ад'юнкт-професором, а в 1947 році — професором медицини.

У 1942 році доктор Хенч вступив на військову службу в чині підполковника в медичний корпус, став начальником медичної служби та директором армійського центру ревматизму в загальному шпиталі армії та флоту. Залишивши армію в званні полковника, він у 1946 році став експертом-консультантом генерал-хірурга армії. У клініці Мейо він спеціалізувався на патології суглобів [17].

Член Американської медичної асоціації та Американського коледжу лікарів, він був одним із лідерів американської ревматології. Він був членом-засновником Американської асоціації ревматологів (президент 1940-1941) і обіймав посади в багатьох ревматологічних організаціях. Ф. Хенч був почесним членом Королівського медичного товариства (Лондон) і товариств ревматологів Аргентини, Бразилії, Канади, Данії та Іспанії. Філіп Хенч мав харизматичну і непохитну щедрю особистість, відомий своєю товариською вдачею та був людиною різноманітних інтересів, поєднував мистецтво та медицину, любив художню літературу і був письменником. Філіп С. Хенч помер 30 березня 1965 року [6, 18].

Подальший розвиток системних і місцевих ГКС

Після церемонії вручення Нобелівської премії у 1950 році робота над удосконаленням ГКС-терапії невпинно продовжувалася. Стали відомі небажані прояви лікування та усвідомлення, що кортизон, як і інсулін, діє лише до тих пір, поки його дають пацієнту, і що він не лікує хворобу. Однак знадобилося близько десяти років, щоб розпізнати всі токсичні ефекти тривалого та/або надмірного дозування кортикостероїдів. У 1950 році описали округлення обличчя, акне, гірсутизм, стрії, слабкість м'язів, набряки, підвищення апетиту, порушення менструального циклу, ейфорію, депресію. У 1951 — гіпертензію, гіперглікемію, пурпуру, телеангіектазії, в 1953 — інфекційні ускладнення та псевдоревматизм. В наступному році з'явилися повідомлення про пов'язані з ГКС пептичні виразки, остеопороз та компресійні переломи кісток. В 1960 році були описані асептичні некрози кісток і задня субкапсулярна катаракта [9].

Проте, за висловом британського ревматолога Джона Гліна (John Glynn), незалежно від того, які терапевтичні крах та розчарування мали нас охопити пізніше, доказ того, що ревматоїдне запалення є потенційно оборотним, привернув інтерес вчених і клініцистів із широким розмаїттям інтересів і навичок, і це дозволило проводити фундаментальні дослідження в галузі ревматології, щоб розвинути її як ніколи раніше [19].

До середини 1950-х років серйозні побічні ефекти ГКС, спричинені високими рівнями доз, необхідних для

лікування ревматоїдного артриту, призвели до потреби розробки аналогів зі зниженою токсичністю та підвищеною фізіологічною активністю. Крім того, дефіцит жовчних кислот стимулював пошук інших джерел сировини та нових методів виробництва кортизону. Це призвело до розробки методів біосинтезу з використанням мікроорганізмів як реагентів, що не лише зробило революцію в стероїдній промисловості, але й проклало шлях для нових біотехнологій. Робота з кортизоном призвела до відкриттів фундаментального характеру, таких як «конформаційний аналіз» для кореляції стероїдних структур із фізичними та хімічними властивостями молекул. За цей метод, який не тільки полегшив вивчення структурно-активних зв'язків стероїдів, але допоміг забезпечити більш раціональний підхід до дизайну ліків, британський хімік Дерек Бартон був удостоєний Нобелівської премії з хімії спільно з норвезьким фізико-хіміком Оддом Гасселом у 1969 році. Отже, медичне, наукове та промислове значення відкриття кортизону важко переоцінити [19].

Попри те, що з часом роль кортизону в лікуванні ревматоїдного артриту почала зменшуватися, збільшення виробництва і поява нових аналогів сформували центральну роль, яку ГКС відіграватимуть у сучасній терапії. З часом стало зрозуміло, що кортизон можна використовувати для лікування різноманітних захворювань, дослідницька програма була розширена від ревматоїдного артриту до ревматичної лихоманки, офтальмології, дерматології та легеневих захворювань [19].

Дійсно, кортизон виявився «панацеєю» від низки захворювань з невідомими причинами, але які поділяють спільну рису надмірного запалення. Забезпечуючи лікування такого широкого спектру захворювань, кортизон та його похідні змінили світогляд шести медичних спеціальностей, включаючи офтальмологію, гастроентерологію, пульмонологію, дерматологію та нефрологію, а також ревматологію, яку він перетворив із спеціалізації, яка іноді межувала з шарлатанством, в одну з найбільш науково обґрунтованих з усіх дисциплін. Розуміння того, що лікування кортизоном має бути тривалим, викликало питання щодо відповідного дозування та довгострокового догляду за пацієнтами. Отже, кортизон займає особливе місце в переміщенні акценту з інфекційних захворювань на хронічні, що відбулося в післявоєнних медичних і фармацевтичних дослідженнях, зсув, який був широко визнаний, але про який мало відомо [19].

Небажані прояви лікування ГКС, з якими стикалися клініцисти, спонукали до удосконалення вже існуючих та створення нових форм препаратів.

Протягом десятиліття після демонстрації протизапальних ефектів кортизону було виявлено, що різні невеликі зміни в будь-якому з восьми положень стероїдного скелета змінюють його протизапальну дію та/або ефект утримання натрію. Першими аналогами кортизону та гідрокортизону, які почали клінічно випробувати починаючи з 1954 року, були метакортандрацин і метакортандролон, створені компанією Schering Corp. Вони відрізнялися від природних гормонів лише наявністю подвійного зв'язку між C1=C2, а їх комерційними назвами стали преднізон і преднізолон. Протизапальний потенціал даних ГКС був у 4-5 разів сильнішими, ніж у

природних гормонів, і вони продемонстрували величезну перевагу мінімальної затримки натрію або утворення набряків. На практиці преднізон і преднізолон стали основними препаратами системної ГКС терапії [9].

Додавання атома фтору в положенні C9 молекули гідрокортизону або преднізолону ще більше посилило протизапальний ефект, але значно збільшило затримку рідини. Однак додавання гідроксильного радикалу до C16 блокувало затримку натрію та давало невелике подальше підвищення протизапальної ефективності. Ця сполука отримала назву триамцинолон. Коли у положенні C16 поставити не гідроксил, а метиловий радикал, отримали дексаметазон, який на свій час став найпотужнішим протизапальним стероїдом (але через токсичність після кількох місяців прийому він став використовуватися лише для короточасного системного застосування) [9]. Заміщення метильної групи на атом водню в положенні 6 альфа молекули преднізолону призвело до створення метилпреднізолону [20]. Хронологія отримання системних ГКС наступна: кортизон (1948), гідрокортизон (1950), преднізон, преднізолон (1954), триамцинолон (1956), метилпреднізолон (1957), дексаметазон (1958) [9].

Ускладнення від застосування кортизону призвели не тільки до розробки аналогів зі зниженою токсичністю та підвищеною фізіологічною активністю, але й сприяло пошуку способів локального застосування ГКС. Вже у 1951 році Джозеф Л. Холландер (Joseph L. Hollander) і його колеги започаткували внутрішньосуглобову ГКС терапію спочатку кортизоном ацетатом, а потім гідрокортизоном ацетатом [9].

У 1952 році Сульцбергер (Sulzberger) і Віттен (Witten) повідомили про перше успішне застосування місцевого гідрокортизону при дерматозах людини. Ця знакова подія відкрила шлях для пошуку нових молекул з більшою ефективністю та бажаними властивостями. Поступово до початку 1960-х років були розроблені фторовані сполуки, такі як флуметазон, флурандренон і триамцинолон. Усі ці препарати були сильнішими за кортизон і гідрокортизон. Бетаметазон та беклометазон або флуоцинолон знайшли своє місце на початку 1960-х років, поступово розширили свою присутність і зменшили потребу у системній терапії. Бетаметазону валерат був отриманий в 1967 році шляхом етерифікації, яка додала ще більше ефективності порівняно із вихідною сполукою [21].

Також були розроблені місцеві ГКС для використання в оториноларингології, але найбільше поширення вони знайшли в пульмонології у вигляді інгаляційних препаратів (ІГКС).

Історія застосування ГКС в пульмонології

Наміри застосування ГКС для лікування захворювань органів дихання не відставали від загального прогресу науки. Успіхи у вивченні функції наднирників мали вплив на пошуки можливостей лікування бронхіальної астми (БА). У 1900 році Соломон Соліс-Кобен (Solomon Solis-Cohen) продемонстрував, що таблетки, що містять екстракт надниркових залоз, викликають бронходилатацію (як ми тепер розуміємо за рахунок вмісту як адреналіну,

так і кортизолу). У 1910 році Баргер (Barger) і Дейл (Dale) продемонстрували, що вдихання адреналіну виявились терапевтично ефективними для лікування астми [22].

Перше опубліковане дослідження використання інгаляційних ГКС — це дослідження Рідера (Reeder) та Маккея (Maskau) в 1950 році, яке продемонструвало, що небулайзерний кортизон був ефективним для досягнення ремісії симптомів бактеріальної пневмонії. У 1951 році Гельфанд продемонстрував ефективність інгаляційного кортизону для лікування астми. Перший назальний спрей з ІГКС, Medihaler Phen, був запущений у продаж навесні 1957 року. Medihaler Phen містив фенілефрин, неоміцин і гідрокортизон, і був першою лікарською формою, в якій препарати були розроблені у вигляді суспензій, а не розчинів. Medihaler Phen не мав комерційного успіху, тим не менш, використання суспензії виявилось важливим прогресом у технології створення рецептур дозованих аерозольних інгаляторів. Суспензійні препарати були здатні доставляти набагато більше ліків у легені та дозволяли створювати багато інших лікарських засобів [22].

У 1952 році був описаний перший позитивний досвід застосування системної терапії ГКС або кортикотропним гормоном при тяжкій бронхіальній астмі. До 1970-х років системні ГКС були визнані стандартною терапією як для лікування, так і для запобігання загостренням астми. Для пацієнтів із важкою астмою застосування пероральних ГКС щодня або через день вважалося найсучаснішим методом терапії. Основні питання полягали в тому, як лікувати астму у пацієнтів із захворюванням середнього ступеня тяжкості, не обтяжуючи важкими побічними ефектами, пов'язаними із щоденною терапією. Рішення цієї проблеми прийшло у вигляді інгаляційних ГКС [23].

На початку 1970-х років був розроблений та впроваджений в клінічну практику інгаляційний беклометазону дипропіонат [24]. На прикладі США хронологія виходу інгаляційних ГКС на фармацевтичний ринок виглядає наступним чином (табл. 1).

Немає жодних сумнівів у тому, що впровадження інгаляційної ГКС терапії революціонізувало лікування пацієнтів із астмою, хоча в перші роки її важко було реалізувати через великий страх перед побічними ефектами після досвіду застосування системних ГКС для лікування БА та інших захворювань [24].

Натепер не буде помилкою стверджувати, що ГКС знайшли своє місце при лікуванні практично всіх як найбільш поширених, так і дуже рідкісних захворювань в пульмонології. Це ІГКС в базисній терапії БА та при певних варіантах перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а також небулайзерна та системна терапія ГКС при їх загостреннях. Системні ГКС до сьогодні планово приймають пацієнти на тяжку БА на 5 сходинок терапії. ІГКС застосовуються при стенозуючих ларинготрахеїтах у дітей та при коронавірусній хворобі.

Системні ГКС призначаються для лікування тяжкої негоспітальної пневмонії з артеріальною гіпотензією (сепсисом та септичним шоком), при саркоїдозі, гіперсенситивному пневмоніті, при неможливості використання інгібіторів тирозин кінази і антифібротичних препаратів у хворих з ідіопатичним легеневою фіброзом. ГКС призначаються для лікування еозинофільних уражень легень та при системних захворюваннях сполучної тканини із залученням органів дихання [25]. ГКС демонструють свою ефективність у зменшенні симптомів, покращенні працездатності, підвищенні якості та тривалості життя пацієнтів із патологією органів дихання. Винахід ГКС є дійсно історичною подією, адже без цих лікарських засобів роботу пульмонолога складно тепер уявити.

Підсумок

Ізоляція та ідентифікація гормонів кори наднирників були надзвичайно важливою і дуже складною справою. Лише ті, хто має досвід хімії природних продуктів, можуть у повній мірі зрозуміти, як неймо-

Таблиця 1

Хронологія виходу інгаляційних ГКС на фармацевтичний ринок США

Рік, назва	Діюча речовина	Компанія
1982, Beclovent	Бекламетазону діпропіонат, CFC, MDI	Schering
1982, Vancril	Бекламетазону діпропіонат, CFC, MDI	Glaxo Wellcome
1982, Azmacort	Триамцинолону ацетонід, CFC, MDI	Rhône-Poulenc
1984, Aerobid	Флунізолід, CFC, MDI	Roche
1997, Flovent Diskus	Флутиказон, DPI	Glaxo Wellcome
1997, Pulmicort Turbuhaler	Будесонід, DPI	Astra Zeneca
2000, QVAR	Бекламетазону діпропіонат, HFA, MDI	3M
2000, Advair Diskus	Флутиказон/сальметерол, DPI	GlaxoSmithKline
2005, Asmanex Twisthaler	Мометазону фуруат, DPI	Schering Plough
2006, Pulmicort Flexhaler	Будесонід, DPI	Astra Zeneca
2006, Aerospan	Флунізолід, HFA, MDI	Forest
2006, Advair HFA	Флутиказону пропіонат/сальметерол, HFA, MDI	GlaxoSmithKline
2006, Flovent HFA	Флутиказону пропіонат, HFA, MDI	GlaxoSmithKline
2006, Symbicort	Будесонід/формотерол, HFA, MDI	Astra Zeneca
2008, Alvesco	Циклесонід, HFA, MDI	Nycomed/Sunovion
2010, Dulera	Мометазон/формотеролу фумарат, HFA, MDI	Merck
2013, Breo Ellipta	Флутиказону фуруат/вілантерол, DPI	GlaxoSmithKline
2014, Asmanex HFA	Мометазону фуруат, HFA, MDI	Merck

Примітки: CFC (chlorofluorocarbons) — хлорфторвуглецевий пропелент, MDI (metered dose inhaler) — дозований аерозольний інгалятор, DPI (dry powdered inhaler) — сухопорошковий інгалятор, HFA (hydrofluoroalkane) — гідрофторалкановий пропелент.

вірно важко відокремити речовини високої хімічної спорідненості, які існують лише в маленьких концентраціях серед великої кількості органічних матеріалів [26]. Винахід гормонів кори наднирників не тільки вирішив питання фізіології, патології і лікування хворих з відповідними ендокринними розладами, але й подарував надзвичайно цінний бонус для всіх медичних дисциплін. Синтез і впровадження в медичну практику широкої лінійки ГКС у прямо-

му сенсі сприяли одужанню, полегшенню симптомів, спасінню або продовженню життя мільйонів пацієнтів.

Завдяки талантам і наполегливій праці Нобелівських лауреатів, їх колективів і багатьох колег з різних країн світу ми цінуємо появу ГКС як потужних ліків для практичної медицини. ГКС є ефективними лікувальними засобами і залишаються критично важливим інструментом в терапії захворювань органів дихання.

ЛІТЕРАТУРА

- Samuel S, Nguyen T, Alex Choi H. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids Neurocrit Care. 2017;10(2):53–59. DOI: <https://doi.org/10.18700/jnc.170035>.
- Shaikh S, Verma H, Yadav N, et al. Applications of Steroid in Clinical Practice: A Review. International Scholarly Research Notices. 2012;2012:985495. <https://doi.org/10.5402/2012/985495>.
- Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Страфун ОВ, и др. Очерки клинической пульмонологии. Киев. 2016;336 с.
- Lewis W. The Role of Steroids in Clinical Practice: Benefits, Risks, and Considerations for Therapeutic Use. Anna Clin Trai Vacci Res. 2023;13(4):128–131. DOI: 10.37532/ACTVR.2023.13(4).128-131.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/summary/>
- The story of the medical breakthrough that won two Mayo Clinic researchers a Nobel Prize. Available at: <https://www.mediccitybeat.com/podcast/2020/the-discovery-of-cortisone#gsc.tab=0>
- Award ceremony speech. NobelPrize.org. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/ceremony-speech/>
- Yamashita T. Adrenaline/epinephrine hunters: Past, present, and future at 1900. Emerg Med Invest. 2017;2017(09):1–26. DOI: 10.29011/2475-5605.000045.
- Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(5 Suppl 68):S5–S12.
- Kendall E. The development of cortisone as a therapeutic agent. Nobel Lecture, December 11, 1950. Available at: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/kendall-lecture.pdf>
- Hazard J. Découverte des hormones corticosurrénales [Discovery of mineralocorticoid hormones]. Hist Sci Med. 2004;38(4):441–448.
- Simoni R, Hill R, Vaughan M. The Isolation of Thyroxine and Cortisone: the Work of Edward C. Kendall. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(21):e10. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)85219-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)85219-3).
- Tait SA, Tait JF, Coghlan JP. The discovery, isolation and identification of aldosterone: reflections on emerging regulation and function. Mol Cell Endocrinol. 2004;217(1–2):1–21. doi: 10.1016/j.mce.2003.10.004.
- Edward C. Kendall — Biographical. NobelPrize.org. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/kendall/biographical/>
- Tadeusz Reichstein — Biographical. NobelPrize.org. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/reichstein/biographical/>
- Rutkowski B, Ostrowski J. Tadeusz Reichstein: from description of coffee aroma to discoveries of cortisone and aldosterone. J Nephrol. 2009;22(14):80–85.
- Philip S. Hench — Biographical. NobelPrize.org. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/hench/biographical/>
- Glyn JH. The discovery of cortisone: a personal memory. BMJ. 1998;317(7161):822A. doi: 10.1136/bmj.317.7161.822a.
- Quirke V. Making British cortisone: Glaxo and the development of corticosteroids in Britain in the 1950s–1960s. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci. 2005;36(4):645–674. doi: 10.1016/j.shpsc.2005.09.001.
- Feinberg SM, Feinberg AR, Pruzansky J, et al. Methylprednisolone (medrol), a potent new anti-inflammatory steroid; therapeutic results in allergic diseases. J Am Med Assoc. 1957;165(12):1560–1562. doi: 10.1001/jama.1957.7298030006009b.
- Mukhopadhyay S, Kwatra G. Evolution and Development of Topical Corticosteroids. In: Lahiri, K. (eds) A Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology. 2018. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4609-4_1
- Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2017;30(1):20–41. doi: 10.1089/jamp.2016.1297.
- Chu EK, Drazen JM. Asthma: one hundred years of treatment and onward. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(11):1202–1208. doi: 10.1164/rccm.200502-2570E.
- Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. Prim Care Respir J. 2006;15(6):326–331. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.09.002.
- Amratia DA, Viola H, Ioachimescu OC. Glucocorticoid therapy in respiratory illness: bench to bedside. J Investig Med. 2022;70(8):1662–1680. doi: 10.1136/jim-2021-002161.
- Reichstein, Tadeus. Medicine: Biographies. Available at: <https://www.encyclopedia.com/people/medicine/medicine-biographies/tadeus-reichstein>

REFERENCES

- Samuel S, Nguyen T, Alex Choi H. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids Neurocrit Care. 2017;10(2):53–59. DOI: <https://doi.org/10.18700/jnc.170035>.
- Shaikh S, Verma H, Yadav N, et al. Applications of Steroid in Clinical Practice: A Review. International Scholarly Research Notices. 2012;2012:985495. <https://doi.org/10.5402/2012/985495>.
- Gavrysyuk VK, Merenkova YeA, Strafun OV, et al. Ocherki klinicheskoy pulmonologii (Essays on clinical pulmonology). Kiyv. 2016;336p.
- Lewis W. The Role of Steroids in Clinical Practice: Benefits, Risks, and Considerations for Therapeutic Use. Anna Clin Trai Vacci Res. 2023;13(4):128–131. DOI: 10.37532/ACTVR.2023.13(4).128-131.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/summary/>
- The story of the medical breakthrough that won two Mayo Clinic researchers a Nobel Prize. Available at: <https://www.mediccitybeat.com/podcast/2020/the-discovery-of-cortisone#gsc.tab=0>
- Award ceremony speech. NobelPrize.org. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/ceremony-speech/>
- Yamashita T. Adrenaline/epinephrine hunters: Past, present, and future at 1900. Emerg Med Invest. 2017;2017(09):1–26. DOI: 10.29011/2475-5605.000045.
- Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(5 Suppl 68):S5–S12.
- Kendall E. The development of cortisone as a therapeutic agent. Nobel Lecture, December 11, 1950. Available at: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/kendall-lecture.pdf>
- Hazard J. Découverte des hormones corticosurrénales [Discovery of mineralocorticoid hormones]. Hist Sci Med. 2004;38(4):441–448.
- Simoni R, Hill R, Vaughan M. The Isolation of Thyroxine and Cortisone: the Work of Edward C. Kendall. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(21):e10. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)85219-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)85219-3).
- Tait SA, Tait JF, Coghlan JP. The discovery, isolation and identification of aldosterone: reflections on emerging regulation and function. Mol Cell Endocrinol. 2004;217(1–2):1–21. doi: 10.1016/j.mce.2003.10.004.
- Edward C. Kendall — Biographical. NobelPrize.org. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/kendall/biographical/>
- Tadeusz Reichstein — Biographical. NobelPrize.org. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/reichstein/biographical/>
- Rutkowski B, Ostrowski J. Tadeusz Reichstein: from description of coffee aroma to discoveries of cortisone and aldosterone. J Nephrol. 2009;22(14):80–85.
- Philip S. Hench — Biographical. NobelPrize.org. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/hench/biographical/>
- Glyn JH. The discovery of cortisone: a personal memory. BMJ. 1998;317(7161):822A. doi: 10.1136/bmj.317.7161.822a.
- Quirke V. Making British cortisone: Glaxo and the development of corticosteroids in Britain in the 1950s–1960s. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci. 2005;36(4):645–674. doi: 10.1016/j.shpsc.2005.09.001.
- Feinberg SM, Feinberg AR, Pruzansky J, et al. Methylprednisolone (medrol), a potent new anti-inflammatory steroid; therapeutic results in allergic diseases. J Am Med Assoc. 1957;165(12):1560–1562. doi: 10.1001/jama.1957.7298030006009b.
- Mukhopadhyay S, Kwatra G. Evolution and Development of Topical Corticosteroids. In: Lahiri, K. (eds) A Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology. 2018. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4609-4_1
- Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2017;30(1):20–41. doi: 10.1089/jamp.2016.1297.
- Chu EK, Drazen JM. Asthma: one hundred years of treatment and onward. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(11):1202–1208. doi: 10.1164/rccm.200502-2570E.
- Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. Prim Care Respir J. 2006;15(6):326–331. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.09.002.
- Amratia DA, Viola H, Ioachimescu OC. Glucocorticoid therapy in respiratory illness: bench to bedside. J Investig Med. 2022;70(8):1662–1680. doi: 10.1136/jim-2021-002161.
- Reichstein, Tadeus. Medicine: Biographies. Available at: <https://www.encyclopedia.com/people/medicine/medicine-biographies/tadeus-reichstein>