


Аntenатальное применение глюкокортикостероидов: механизмы программирования здоровья детей

А.В. Шайтарова , <https://orcid.org/0000-0002-8632-3075>, annashaytarova@mail.ru

Л.А. Суплотова, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме


Синтетические глюкокортикостероиды широко применяются в рутинной медицинской практике в случаях угрозы преждевременных родов и при подозрении на врожденную гиперплазию надпочечников. Доказано снижение показателей смертности недоношенных новорожденных под влиянием данной терапии, а также уменьшение вирилизации наружных гениталий и мозга у плодов женского пола с ВДКН. Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы, является распространенным, потенциально летальным заболеванием. Частота заболевания, рассчитанная по данным скрининга новорожденных, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных среди населения мира, 1 – на 9 638 в России. Дексаметазон проникает через плацентарный барьер, что снижает продукцию АКТГ плода и подавляет фетальную продукцию андрогенов. В то же время предродовое лечение не исключает потребности в пожизненном лечении в будущем и не является профилактикой синдрома потери соли в послеродовом периоде, а безопасность дексаметазона в отношении когнитивного развития детей, пренатально получавших дексаметазон, все еще остается предметом дискуссий. Беспокойство усугубляет тот факт, что дозы дексаметазона, воздействию которых подвергается плод, в 60 раз превышают нормальный уровень кортизола плода. Глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы высоко экспрессированы в гиппокампе, миндалевидном теле и префронтальной коре. Эти области, важные для исполнительной деятельности, эмоциональной регуляции, памяти, уязвимы для высоких доз глюкокортикостероидов. Результаты исследований демонстрируют, что антенатальное применение синтетических глюкокортикостероидов ассоциировано с повышенным риском развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, изменением поведения и когнитивных способностей.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, беременность, отдаленные последствия, поведение, дети

Для цитирования: Шайтарова А.В., Суплотова Л.А. Антенатальное применение глюкокортикостероидов: механизмы программирования здоровья детей. *Медицинский совет.* 2022;16(10):110–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-110-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antenatal glucocorticosteroids treatment: mechanisms of child healths programming

Anna V. Shaitarova , <https://orcid.org/0000-0002-8632-3075>, annashaytarova@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Synthetic glucocorticoids are widely used in pregnancies at risk of preterm delivery and in pregnant women at risk of having a child with severe 21-hydroxylase deficiency. The positive effects of reducing mortality in preterm and virilisation in girls with congenital adrenal hyperplasia are now unquestionable. The adrenogenital syndrome responding to 21-hydroxylase deficiency is a common, potential fatal disease. Its incidence calculated on the basis of neonatal screening data makes 1 case for 14000 live newborns among the worldwide population, 1 for 9638 – in Russia. DEX passes through the placenta and decreases fetal ACTH production thereby suppressing the fetal production of androgens. The prenatal treatment does not preclude from a life-long treatment in future and it is not prevention of a salt-losing syndrome at the postnatal period, and dexamethasone safety in relation to cognitive development of children prenatally treated with dexamethasone is still up for debate. Adding to the concern is the fact that the doses of DEX that the fetus is exposed to are estimated to be 60 times the normal fetal cortisol level. The glucocorticoid and the mineralocorticoid receptors are highly expressed in the hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. These areas, important for executive functioning, emotional regulation, and memory, are vulnerable to high doses of GCs. Most experimental data from animal have shown that prenatal exposure to synthetic glucocorticoids programs the foetal HPA and may lead to altered susceptibility to metabolic and cardiovascular disease i.e. metabolic syndrome, high blood pressure. Prenatal glucocorticoid exposure also leads to modification of HPA-associated behaviours and cognition.

Keywords: glucocorticoids, pregnancy, long-term outcome, behavior, children

For citation: Shaitarova A.V., Suplotova L.A. Antenatal glucocorticosteroids treatment: mechanisms of child healths programming. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(10):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-110-114>.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени у синтетических глюкокортикоидов во всем мире не было альтернатив в профилактике респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с риском преждевременных родов. При угрозе преждевременных родов на сроке гестации 23–34 нед. рекомендован курс дексаметазона или бетаметазона в курсовой дозе 24 мг. Многочисленные рандомизированные исследования подтвердили, что курс антенатальной глюкокортикостероидной терапии, назначаемой беременным женщинам с риском преждевременных родов, снижает частоту и тяжесть респираторного дистресс-синдрома и улучшает прогноз выживаемости [1]. Последующие исследования продемонстрировали, что антенатальная глюкокортикостероидная терапия также улучшает стабильность кровообращения у недоношенных новорожденных, что приводит к снижению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и некротического энтероколита по сравнению с недоношенными новорожденными, не получавшими глюкокортикостероиды антенатально [2]. В то же время накопленный клинический опыт демонстрирует сложности в прогнозировании преждевременных родов у значительной части женщин (30%), получивших антенатальный курс ГКС, родовая деятельность не развивается в течение 7 дней [3]. Это привело к широкому назначению еженедельных (многократных) курсов глюкокортикостероидов беременным женщинам с угрозой преждевременных родов во многих медицинских центрах в конце 90-х – начале 2000-х гг. Также глюкокортикостероиды применяются у беременных женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников плода с целью предотвращения вирилизации наружных гениталий и влияния избытка андрогенов на половую дифференцировку головного мозга у плодов женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы [4]. Антенатальная терапия ВДКН эффективна при условии, что лечение дексаметазоном начато до 6-й нед. гестации. Дефицит 21-гидроксилазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, и вероятность заболевания у плода составляет 12,5% в семье, в которой уже есть ребенок с таким заболеванием. Учитывая тот факт, что пренатальная диагностика возможна только на 10-й нед. беременности, в 87,5% случаев плод будет подвергаться воздействию высоких доз глюкокортикоидов без какого-либо эффекта от 4–6-й до 10-й нед. беременности. С начала 90-х гг. на отдельных территориях РФ синтетические глюкокортикоиды применялись у женщин при угрозе невынашивания беременности с целью профилактики репродуктивных потерь в соответствии с приказом МЗСР РФ от 10.03.2003 №50 (признан утратившим силу 29.04.2013, приказ МЗСР РФ №268). В связи с отсутствием единых стандартизованных нормативов маркеров адреналовой гиперандрогении с учетом их метаболизма в период гестации, возникла проблема гипердиагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у беременных женщин [5] и широкого применения глю-

кокортикоидов на ранних сроках гестации. Так, на территории Тюменской области за период 2002–2004 гг. у 17,7% беременных в общей популяции имело место назначение глюкокортикоидной терапии с целью профилактики репродуктивных потерь. Однако при исследовании влияния глюкокортикоидной терапии на угрозу невынашивания беременности в тюменской популяции беременных не было выявлено ее эффективности в улучшении прогноза беременности: у 70,7% женщин угроза сохранялась [6]. Исследования, изучающие влияние антенатальной глюкокортикостероидной терапии на здоровье детей в последующем, были затруднены наличием причин различной этиологии, провоцирующих преждевременные роды в исследуемых популяциях, разнообразием показаний для антенатальной терапии ГКС, вариативностью продолжительности периода между лечением и родами, сроков гестации, в которых была инициирована терапия, различием вводимых доз ГКС. Это привело к значительному разбросу результатов.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ПЛОД

В высоких концентрациях глюкокортикостероиды (ГКС) могут преодолевать ферментативный барьер плаценты, представленной, в частности, активной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа (11 β -ГСД 2), и в последующем связываться с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР) плода, которые экспрессируются в цитоплазме большинства клеток, особенно в различных областях головного мозга, связанных с реакцией на стресс и определяющих формирование эмоций и когнитивных способностей, – область CA1 гиппокампа, зубчатая извилина, ядра миндалина, ядра гипоталамуса, медиальная префронтальная кора. После связывания с глюкокортикоидом гормон-рецепторный комплекс транслоцируется в ядро и связывается с ДНК. С помощью взаимодействия со специфическими регуляторными последовательностями ДНК, называемыми глюкокортикоид-чувствительными элементами (GRE), ГКР влияет на транскрипцию специфических генов и тем самым изменяет синтез в клетке специфических белков. ГКР не опосредует эти эффекты сам, но рекрутирует транскрипционные коактиваторы и корепрессоры, такие как активирующий протеин 1 (AP-1) и цитоплазматический фактор транскрипции (NF- κ B), для влияния на транскрипцию генов-мишеней [7–12].

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Существует большой и постоянно растущий объем доказательств, связывающий неблагоприятные пренатальные условия с программированием развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни [13–15]. Доказана связь между низкими показателями

массы тела при рождении и программированием развития гипертонии с нарушениями развития почек и регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16], изменением структуры и функции сосудов [17], а также изменением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой [18] и симпатoadреналовой систем [19, 20]. Результаты недавних исследований демонстрируют, что сверхэкспрессия гена фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (PNMT) в надпочечниках, сердце и стволе мозга вызывается изменением регуляции транскрипции и вносит вклад в их гипертензивный фенотип [21]. Ранее были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что экспрессия надпочечникового PNMT повышается, когда потомство подвергается пренатальному воздействию высоких доз, что вызвано измененными механизмами транскрипции [22]. PNMT – это фермент, участвующий в биосинтезе катехоламинов, превращающий норадреналин в адреналин. Промотор гена PNMT регулируется чувствительными к стрессу факторами транскрипции, включая ранний ростовой ответ 1 (Egr-1), активирующий белок связывания энхансера 2 (FH-2), белок специфичности 1 (Sp-1) и рецептор глюкокортикоидов (GR). Гормональная регуляция осуществляется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [23]. Нейрорегуляция промотора PNMT запускается через симпатoadреналовую систему, где чревной нерв высвобождает ацетилхолин и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), активируя Egr-1 и Sp-1 в хромоаффинных клетках надпочечников через цАМФ/РКА, сигнальные пути PKC и MAPK [24, 25]. Все 4 фактора транскрипции могут независимо активировать транскрипцию PNMT и/или синергетически усиливать активность промотора PNMT сверх их индивидуальных эффектов [26].

АНТЕНАТАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ: ПОВЕДЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ ДЕТЕЙ В ПОСЛЕДУЮЩЕМ

Аntenатальное применение синтетических глюкокортикоидов оказывает влияние на нервную систему и поведение в последующем, как было показано в исследованиях на животных и людях [27–37]. Было проведено исследование интеллектуальных способностей школьников, родившихся недоношенными, которые получали терапию дексаметазоном в течение первой недели жизни по поводу синдрома дыхательной недостаточности, в сравнении с контрольной плацебо-группой. ДЕКС-группа продемонстрировала значительно худшее развитие моторики, более низкий показатель IQ, а также более низкие показатели по трем из четырех индексов WISC-III, таким как сенсорная организация, свобода повышенной отвлекаемости и скорость усвоения. Индекс вербального восприятия в обеих группах исследуемых детей не отличался [38]. По мнению многих исследователей, недоношенность представляет

собой основной фактор риска неблагоприятных исходов в области когнитивных способностей и поведения. В относительно небольшом количестве исследований изучались отсроченные эффекты антенатального применения глюкокортикоидов у доношенных детей. В группе детей (6–10 лет), родившихся в срок и получивших 1 курс глюкокортикоидов, наблюдалось уменьшение поясной коры – области, которая, как известно, вовлечена в аффективные расстройства [39]. Интересно, что в последующем исследовании показало существенную взаимосвязь между пренатальным применением ГКС и постнатальными социально-демографическими неблагоприятными факторами. Дети после антенатального курса ГКС (родившиеся доношенными) при воздействии неблагоприятных социально-экономических факторов продемонстрировали снижение производительности памяти, тогда как у детей, которые подвергались воздействию только пренатальных ГКС без постнатальных неблагоприятных факторов, не наблюдалось ухудшения функции памяти [40]. Недавнее ретроспективное исследование интеллектуальных показателей 395 детей от матерей с адреналовой гиперандрогенией демонстрирует взаимосвязь между сроком гестации, в котором была начата антенатальная глюкокортикоидная терапия, и характером последствий. Было обследовано 283 ребенка, матери которых принимали дексаметазон во время беременности с целью профилактики репродуктивных потерь. В группу контроля вошли 107 детей от матерей с адреналовой гиперандрогенией, которые дексаметазон не принимали. Группа контроля была подобрана методом параконий: по данным гинекологического, акушерского анамнеза матери, особенностям течения беременности, сроку гестации и полу различий в исследуемых и контрольных группах не было. По данным анализа нервно-психического развития детей в раннем возрасте не установлено отличий развития в основной и контрольной группах. Однако по достижении школьного возраста у детей основной и контрольной групп выявлены значимые различия показателей интеллекта. В ходе исследования у школьников было установлено, что применение дексаметазона у беременных женщин в ранние сроки гестации приводит к значимым отсроченным негативным эффектам на интеллектуальные способности у детей в младшем школьном возрасте: снижению уровня речевого развития, вербально-логического мышления, сформированности произвольного внимания и способности организации, регуляции деятельности. Не было выявлено взаимосвязи между показателями интеллектуального развития детей и дозой дексаметазона [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным предметом исследований по антенатальной глюкокортикоидной терапии был анализ долгосрочных последствий и механизмов программирования развития в последующем, при этом потомство обычно

исследуют в зрелом возрасте. Однако исследования, рассмотренные выше, подчеркивают важность понимания взаимосвязи между начальным фенотипом и фенотипом в более взрослой жизни. Исследование эпигенетических механизмов непосредственно во время первоначального воздействия дексаметазона и на всех этапах развития имеет важное значение для интерпретации метаболических и молекулярных фенотипов в последующем.

Необходимо изучить особенности здоровья и развития детей, подверженных антенатальному воздействию дексаметазона, как в ранние, так и в более поздние периоды развития, чтобы исключить неоднозначность интерпретации результатов.



Поступила / Received 14.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2022
Принята в печать / Accepted 05.03.2022

Список литературы / References

- McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>.
- Simhan H.M. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):155–164. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001711>.
- Murphy K.E., Hannah M.E., Willan A.R., Hewson S.A., Ohlsson A., Kelly E.N. et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9656):2143–2151. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61929-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61929-7).
- Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S., Conway G.S., Merke D.P. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043–4088. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>.
- Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б., Старкова О.Б., Кукарская И.И., Брынза Н.С., Фомина С.В. Скрининг беременных женщин на врожденную дисфункцию коры надпочечников: результаты и перспективы. *Проблемы эндокринологии.* 2005;(6):12–14. Режим доступа: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/10822>.
- Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б., Кукарская И.И., Брынза Н.С., Старкова О.Б., Фомина С.В. Screening for congenital adrenal hyperplasia in pregnancy results and perspectives. *Problemy Endokrinologii.* 2005;(6):12–14. (In Russ.) Available at: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/10822>.
- Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Кукарская И.И., Брынза Н.С., Старкова О.Б., Макарова О.Б., Фомина С.В. Использование дексаметазона в терапии угрозы невынашивания беременности у женщин с неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников. *Медицинская наука и образование Урала.* 2004;(4):93.
- Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б., Кукарская И.И., Брынза Н.С., Старкова О.Б., Фомина С.В. Dexamethasone treatment of women with non-classical forms of congenital adrenal dysfunction. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2004;(4):93. (In Russ.)
- Colciago A., Casati L., Negri-Cesi P., Celotti F. Learning and memory: Steroids and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;150:64–85. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2015.02.008>.
- Matsusue Y., Horii-Hayashi N., Kirita T., Nishi M. Distribution of corticosteroid receptor in mature oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitors of the adult mouse brain. *J Histochem Cytochem.* 2014;62(3):211–226. <https://doi.org/10.1369/0022155413517700>.
- de Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>.
- LeDoux J.E. Evotion Circuits In the Brain. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>.
- Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res.* 2001;(39):147–165. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(00\)00224-8](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(00)00224-8).
- Opitz B. Memory Function and the Hippocampus. *Front Neurol Neurosci.* 2014;(34):51–59. <https://doi.org/10.1159/000356422>.
- Vehaskari V.M., Woods L.L. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2545–2556. <https://doi.org/10.1681/Asn.2005030300>.
- Hoppe C.C., Evans R.G., Moritz K.M., Cullen-McEwen L.A., Fitzgerald S.M., Dowling J., Bertram J.F. Combined prenatal and postnatal protein restriction influences adult kidney structure, function, and arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R462–R469. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00079.2006>.
- Seckl J.R., Holmes M.C. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal “programming” of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(6): 479–488. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>.
- Goyal R., Goyal D., Leitzke A., Gheorghe C.P., Longo L.D. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. *Reprod Sci.* 2010;17(3):227–238. <https://doi.org/10.1177/1933719109351935>.
- Pladys P., Sennlaub F., Brault S., Checchin D., Lahaie I., Lè N.L. et al. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet in utero. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(6):R1580–1588. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00031.2005>.
- Boyne M.S., Woollard A., Phillips D.I., Taylor-Bryan C., Bennett F.I., Osmond C. et al. The association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and blood pressure in an Afro-Caribbean population. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(5):736–742. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.12.005>.
- Young J.B. Programming of Sympathoadrenal function. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(9):381–385. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(02\)00661-6](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(02)00661-6).
- Johansson S., Norman M., Legnevall L., Dalmaz Y., Lagercrantz H., Vanpée M. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity. *J Intern Med.* 2007;261(5):480–487. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01776.x>.
- Peltsch H., Khurana S., Byrne C.J., Nguyen P., Khaper N., Kumar A., Tai T.C. Cardiac phenylethanolamine N-methyltransferase: localization and regulation of gene expression in the spontaneously hypertensive rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(4):363–372. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0303>.
- Nguyen P., Khurana S., Peltsch H., Grandbois J., Eibl J., Crispo J. et al. Prenatal glucocorticoid exposure programs adrenal PNMT expression and adult hypertension. *J Endocrinol.* 2015;227(2):117–127. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0244>.
- Wong D.L., Siddall B., Wang W. Hormonal control of rat adrenal phenylethanolamine N-methyltransferase. Enzyme activity, the final critical pathway. *Neuropsychopharmacology.* 1995;13(3):223–234. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00066-M](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00066-M).
- Wong D.L., Anderson L.J., Tai T.C. Cholinergic and peptidergic regulation of phenylethanolamine N-methyltransferase gene expression. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;971:19–26. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04428.x>.
- Tai T.C., Claycomb R., Siddall B.J., Bell R.A., Kvetnansky R., Wong D.L. Stress-induced changes in epinephrine expression in the adrenal medulla in vivo. *J Neurochem.* 2007;101(4):1108–1118. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04484.x>.
- Tai T.C., Claycomb R., Her S., Bloom A.K., Wong D.L. Glucocorticoid responsiveness of the rat phenylethanolamine N-methyltransferase gene. *Mol Pharmacol.* 2002;61(6):1385–1392. <https://doi.org/10.1124/mol.61.6.1385>.
- Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(7):391–402. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>.
- Browne W.V., Hindmarsh P.C., Pasterski V., Hughes I.A., Acerini C.L., Spencer D. et al. Working memory performance is reduced in children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2015;67:83–91. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.11.014>.
- Stuart F.A., Segal T.Y., Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2005;90(5):500–506. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.041541>.
- Meyer-Bahlburg H.F., Dolezal C., Haggerty R., Silverman M., New M.I. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):103–110. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0789>.
- Hirvikoski T., Nordenström A., Lindholm T., Lindblad F., Ritzén E.M., Wedell A., Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):542–548. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1340>.
- Hirvikoski T., Nordenström A., Wedell A., Ritzén M., Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: The Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1881–1883. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1222>.

33. Colciago A., Casati L., Negri-Cesi P., Celotti F. Learning and memory: Steroids and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;150:64–85. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.02.008>.
34. Hamed S.A., Metwalley K.A., Farghaly H.S. Cognitive function in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1633–1640. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3226-7>.
35. Sewell R., Buchanan C.L., Davis S., Christakis D.A., Dempsey A., Furniss A. et al. Behavioral Health Diagnoses in Youth with Differences of Sex Development or Congenital Adrenal Hyperplasia Compared with Controls: A PEDSnet Study. *J Pediatr.* 2021;239:175–181.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.066>.
36. Sotiriadis A., Tsiami A., Papatheodorou S., Baschat A.A., Sarafidis K., Makrydimas G. Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1385–1396. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000748>.
37. Cheong J.L., Burnett A.C., Lee K.J., Roberts G., Thompson D.K., Wood S.J. et al. Association between postnatal dexamethasone for treatment of bronchopulmonary dysplasia and brain volumes at adolescence in infants born very preterm. *J Pediatr.* 2014;164(4):737–743.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.083>.
38. de Bie H.M., Oostrom K.J., Delemarre-van de Waal H.A. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(1):6–14. <https://doi.org/10.1159/000271911>.
39. Davis E.P., Sandman C.A., Buss C., Wing D.A., Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry.* 2013;74(9):647–655. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.009>.
40. Grant K.A., Sandman C.A., Wing D.A., Dmitrieva J., Davis E.P. Prenatal programming of postnatal susceptibility to memory impairments: a developmental double jeopardy. *Psychol Sci.* 2015;26(7):1054–1062. <https://doi.org/10.1177/0956797615580299>.
41. Шайтарова А.В., Суплотова Л.А., Храмова Е.Б. Особенности физического и нервно-психического развития детей, матери которых в период беременности принимали дексаметазон. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013;(2):43–47. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2013/tom-12-nomer-21935/12546>.
Shaitarova A.V., Suplotova L.A., Khramova Ye.B. Specificities of physical and nervous-mental development of children, whose mothers received dexamethasone during pregnancy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2013;(2):43–47. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2013/tom-12-nomer-21935/12546>.

Информация об авторах:

Шайтарова Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; annashaitarova@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplovala@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Shaitarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics at the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; edort72@gmail.com

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the Department of Therapy of the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplovala@mail.ru