

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-153.1

Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Самигуллина А.Ф., Аглетдинов Э.Ф.

## Особенности свободнорадикального окисления и динамики содержания кортикостероидных рецепторов в легких у животных с разной чувствительностью к гипоксии в постреанимационном периоде

ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3

**Цель исследования** – изучение особенностей динамики показателей свободнорадикального окисления и уровня кортикостероидных рецепторов в легких у животных с разной чувствительностью к гипоксии в постреанимационном периоде.

**Методика.** Эксперимент выполнен на самцах беспородных белых крыс, разделенных по устойчивости к гипоксии на 2 группы: неустойчивые и высокоустойчивые. Остановку системного кровообращения продолжительностью 5 мин моделировали под общим эфирным наркозом (через 1 нед после тестирования на устойчивость к гипоксии) интраторакальным пережатием сосудистого пучка сердца с последующей реанимацией. Через 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 35 сут животных под эфирным наркозом декапитировали. В плазме крови определяли содержание кортикостерона и альдостерона, в гомогенатах легких – концентрацию глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов, уровни продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, карбонилированных белков, железозависимое образование битирозина, активность супероксиддисмутазы, каталазы, содержание восстановленного глутатиона.

**Результаты.** Установлено, что для неустойчивых к гипоксии животных характерна высокая интенсивность свободнорадикального окисления, проявляющаяся развитием карбонильного стресса на фоне снижения активности ключевых антиоксидантов и сопряженная с выраженными изменениями динамики кортикостероидных рецепторов: в первые 3 сут постреанимационного периода наблюдалось снижение уровня кортикостероидных рецепторов, а к концу 35-суточного мониторинга значительное нарастание концентрации минералокортикоидных рецепторов. Высокую степень устойчивости к гипоксии отличает относительно низкая интенсивность свободнорадикального окисления, характеризующаяся только усилением липопероксидации за счет адекватной емкости и сохранности водорастворимых антиоксидантных систем, экранирующих белки. В раннем восстановительном периоде это сопровождается сохранением уровня кортикостероидных рецепторов, в позднем – существенным ростом концентрации глюкокортикоидных рецепторов.

**Заключение.** Увеличение содержания глюкокортикоидных рецепторов у высокоустойчивых к гипоксии животных в позднем восстановительном периоде (14-е – 35-е сут) играет важную роль, предположительно путем модулирования течения воспалительного процесса, ограничения неконтролируемых иммунных реакции и повреждение тканей. Следствием значительного нарастания концентрации минералокортикоидных рецепторов у животных с низкой устойчивостью к гипоксии может быть усиление сосудистого ремоделирования и развитие фиброза в легких.

**Ключевые слова:** глюкокортикоидные рецепторы, минералокортикоидные рецепторы, свободнорадикальное окисление, резистентность к гипоксии.

**Для цитирования:** Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Самигуллина А.Ф., Аглетдинов Э.Ф. особенности свободнорадикального окисления и динамики содержания кортикостероидных рецепторов в легких у животных с разной чувствительностью к гипоксии в постреанимационном периоде. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4): 56-63.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.04.56-63

**Для корреспонденции:** Байбурина Гульнара Анусовна, e-mail: gulnar.2014@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 17.05.2019

Bayburina G.A., Nurgaleeva E.A., Samigullina A.F., Agletdinov E.F.

## Effect of free radical oxidation and content of corticosteroid receptors in lungs of animals with different sensitivity to hypoxia in the postresuscitation period

Bashkir State Medical University,  
Lenina Str. 3, Ufa 450008, Russia

**Aim.** The aim of the study was to characterize changes in free radical oxidation and corticosteroid receptor density in the lungs of animals with different sensitivity to hypoxia in the postresuscitation period.

**Methods.** Experiments were performed on mongrel male white rats divided into two groups based on their hypoxia resistance, non-resistant and highly resistant. One week after testing the rats for resistance to hypoxia, a 5-min arrest of systemic circulation was modeled under ether anesthesia by intrathoracic compression of the vascular bundle of the heart with subsequent resuscitation. The follow-up period was 35 days. At 1, 3, 5, 7, 14, 21, and 35 days, the animals were sacrificed by decapitation under ether anesthesia, and blood and tissue samples were collected. Concentrations of corticosterone and aldosterone were measured in plasma; concentrations of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors, thiobarbituric acid reactive substances, and carbonylated proteins, iron-dependent formation of dityrosine, activities of superoxide dismutase and catalase, and concentration of reduced glutathione were measured in lung homogenates.

**Results.** Hypoxia non-resistant rats had a high intensity of free radical oxidation as evident from the development of carbonyl stress associated with decreased activities of key antioxidants and pronounced changes in the dynamics of corticosteroid receptors. A reduced level of corticosteroid receptors was observed in the first three days of resuscitation period and followed by a significant increase in mineralocorticoid receptors at the end of 35-day monitoring. High resistance to hypoxia was characterized by a relatively low intensity of free radical oxidation, evident only from increased lipid peroxidation, due to an adequate capacity and preservation of water-soluble antioxidants. During the early recovery period, high resistance to hypoxia was associated with preserved level of corticosteroid receptors whereas during late recovery, the high hypoxia resistance was associated with a significant increase in the concentration of glucocorticoid receptors.

**Conclusion.** The increased density of glucocorticoid receptors in hypoxia high-resistant animals during the late recovery period (days 14-35) plays an important role, presumably by modulating the inflammatory process and restricting uncontrolled immune responses and tissue damage. The significant increase in mineralocorticoid receptors in hypoxia low-resistance animals may result in stimulation of vascular remodeling and development of pulmonary fibrosis.

**Keywords:** glucocorticoid receptors; mineralocorticoid receptors; free radical oxidation; resistance to hypoxia.

**For citation:** Bayburina G.A., Nurgaleeva E.A., Samigullina A.F., Agletdinov E.F. Effect of free radical oxidation on content of corticosteroid receptors in the lungs of animals with different sensitivity to hypoxia in the postresuscitation period. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 56-63. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.04.56-63

**For correspondence:** *Gulnar A. Bayburina*, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor at the Department of Pathophysiology, «Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University»; 3 Lenin str., 450008, Ufa, Russian Federation, e-mail: gulnar.2014@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Received** 17.05.2019

Известно, что в патогенезе большинства критических состояний ведущими факторами являются гипоксия и реоксигенация, инициирующие развитие сложного комплекса патологических и компенсаторно-приспособительных реакций. Несмотря на универсальность метаболических сдвигов, вызываемых дефицитом кислорода, диапазон функциональных последствий гипоксии у разных организмов различен, что

обусловлено генетически детерминированными физиолого-биохимическими реакциями [1].

Для реализации компенсаторно-приспособительных реакций при острой гипоксии необходимо согласование множества метаболических процессов, включая свободно-радикальное окисление (СРО), которое осуществляется, в том числе, с участием гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Особенности СРО в

тканях определяются образованием не только продуктов свободнорадикальной деструкции липидов, но также углеводов и белков, что сопровождается накоплением карбонильных соединений с высокой реакционной способностью и выраженными токсическими свойствами. Это приводит к развитию так называемого карбонильного стресса, считающегося наиболее тяжелым проявлением окислительного стресса [2]. Кортикостероидные рецепторы, будучи белковыми соединениями, могут активно вовлекаться в патологические процессы, индуцированные карбонильным стрессом.

Эндогенные глюкокортикоиды опосредуют большую часть своих действий через близкородственные глюко- (ГР) и минералокортикоидные рецепторы (МР). Баланс между экспрессией МР и ГР имеет решающее значение для гомеостаза, поскольку оба рецептора способны активировать одни и те же гены-мишени, вызывая разные, а иногда и противоположные эффекты при действии глюкокортикоидов [3].

Цель исследования – изучение особенностей динамики показателей свободнорадикального окисления и уровня кортикостероидных рецепторов в легких у животных с разной чувствительностью к гипоксии в постреанимационном периоде.

### Методика

Исследования проводились в соответствии с требованиями правил проведения работ с экспериментальными животными, с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации.

Исследования выполнены на 160 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 200–220 г. Опыты проводили в первой половине дня. По итогам предварительного тестирования были выделены 2 группы: неустойчивые (НУ) и высокоустойчивые (ВУ) к гипоксии животные [4] по 70 опытных и 10 контрольных крыс в каждой. Через нед после тестирования под общим эфирным наркозом моделировали 5-минутную остановку системного кровообращения интраторакальным пережатием сосудистого пучка сердца с последующей реанимацией по методу В.Г. Корпачева [5]. Контрольная группа получала эфирный наркоз без моделирования клинической смерти. Период наблюдения составлял 35 сут. По истечении 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 35 сут животных под эфирным наркозом декапитировали и осуществляли забор крови и тканей для исследования.

Содержание кортикостерона и альдостерона в плазме крови изучали иммунорадиометрическим методом (стандартные тест-системы фирмы IMMUNOTECH, Франция). Содержание глюко- и минералокортикоид-

ных рецепторов в гомогенатах легких определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем для тканей крыс ELISA Kit (Китай) фирмы Cloud-Clone Corp. (США) в соответствии с протоколом производителя.

Содержание в гомогенатах легких продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-рп), определяли с помощью набора реактивов фирмы ООО АГАТ-МЕД (Москва), карбонилированных белков (КБ) – по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с спектрофотометрической регистрацией динитрофенилгидразонов [6], железо-зависимое образование бигидроксиамина (БГ) – по методу Е.Е. Дубининой [6]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем «RANSOD» фирмы «Randox Laboratories Ltd» (Великобритания), каталазы – по методу М.А. Королюка (1988) [7], содержание восстановленного глутатиона (GSH) оценивали по Patterson и соавт., в модификации Путилиной (1982) [8].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 с расчетом медианы (Me), межквартильных интервалов [25%–75%]. Значимость различий средних величин оценивали, используя U-критерий Манна-Уитни. Для выявления связи признаков применяли корреляционный анализ по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В постреанимационном периоде были выявлены в динамике отчетливые различия в интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) в зависимости от устойчивости животных к гипоксии. Тенденция к разнонаправленным реакциям звеньев СРО, описанная нами ранее в печени [9], проявилась и в ткани легких: у ВУ животных в ходе постреанимационного периода преобладали процессы ПОЛ, а у НУ животных – ОМБ с отчетливой реципрокностью их динамики (рис. 1, а–в). То есть, у ВУ к гипоксии крыс свободнорадикальное повреждение молекул ограничивалось только липидами за счет адекватной емкости и сохранности водорастворимых компонентов антиоксидантных систем, экранирующих белки, что согласуется с данными по активности ключевых антиоксидантов (рис. 1, г).

Так, у ВУ для каталазы была характерна значительная индукция активности на всем протяжении эксперимента (у НУ – она снижена или сопоставима с контролем); уровень восстановленного глутатиона статистически значимо снижался, но при этом на всех

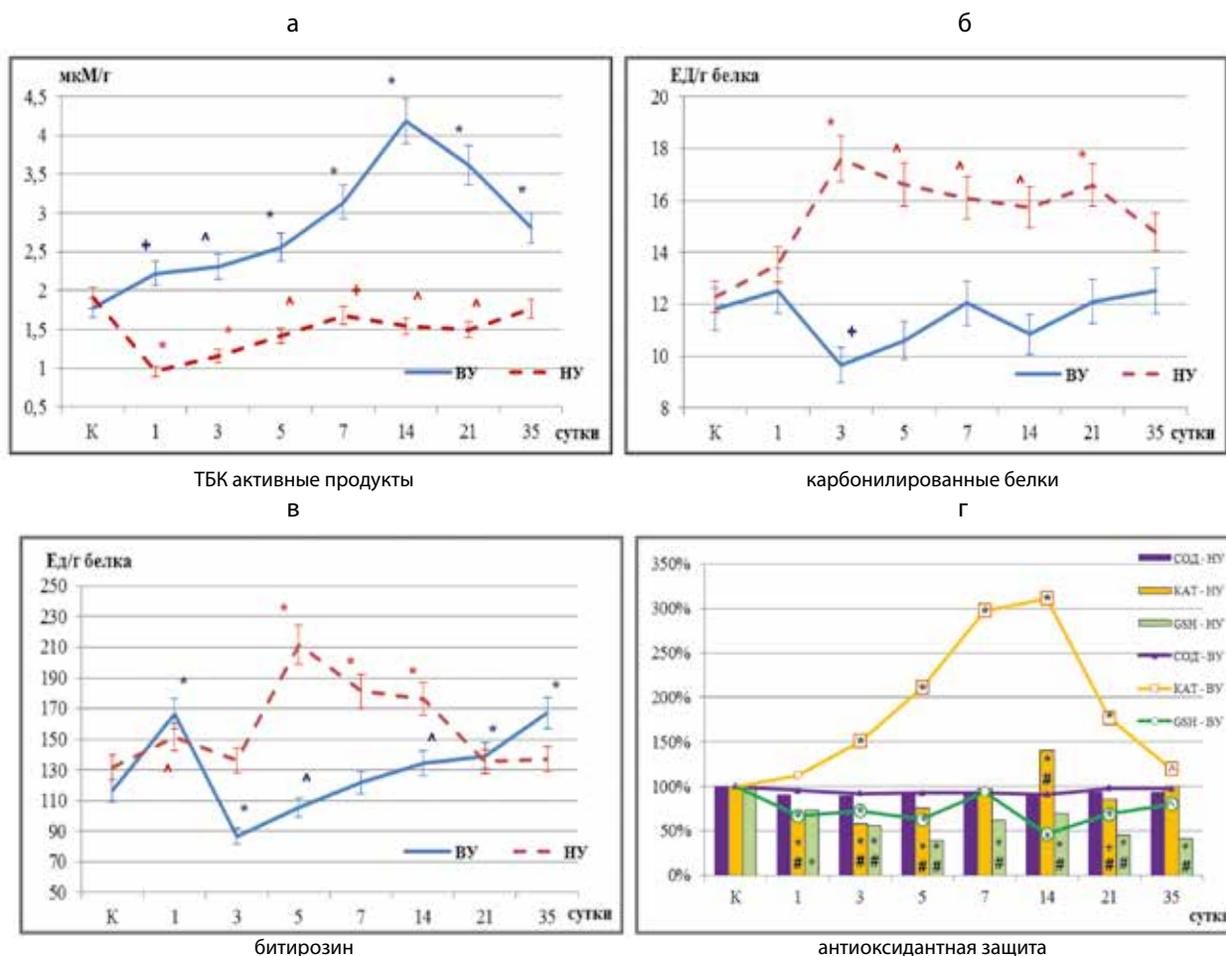
сроках постреанимационного периода, кроме 1-х сут, был статистически значимо выше, чем в оппозитной группе. Высокую устойчивость в обеих группах проявляла супероксиддисмутаза: в ходе всего эксперимента ее активность была сопоставима с контролем.

Сопоставление уровня гормонов (рис. 2) и содержания ГР в различные сроки наблюдения у ВУ крыс (таблица) показало, что не всегда динамика изменения содержания рецепторов и плазменного кортикостерона была однонаправленной.

Так, пиковая концентрация плазменного кортикостерона и альдостерона в 1-е сут постреанимационного периода вызвала статистически значимый рост уровня ГР и тенденцию к росту МР. В интервале 3-7-е сут следовала адекватная реакция системы «гормон

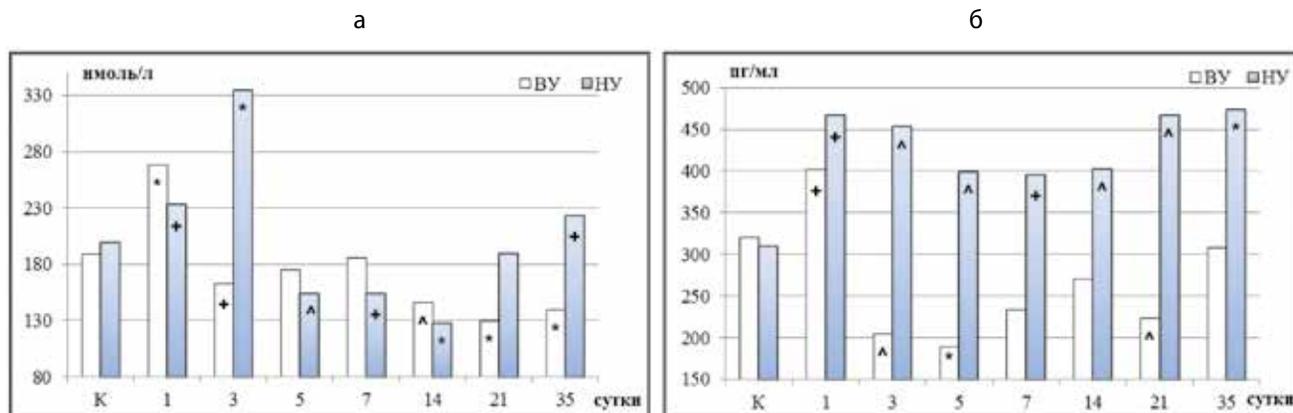
– рецептор». Наиболее высокие значения уровня ГР отмечались в промежутке 14-е – 35-е сут (122-140% от контрольных значений), когда уровень кортикостерона был наименьшим (68-76%). В этот период отмечалась статистически значимая отрицательная корреляция между уровнями ГР и кортикостерона (14-е сут  $r = -0,75, p=0,013$ ; 21-е сут  $r = -0,786, p=0,007$ ; 35-е сут  $r = -0,81, p=0,005$ ).

Из сказанного следует, что в 1-е сут действовали механизмы, лимитирующие рост содержания ГР, а в более позднем периоде, напротив, усиливающие. Такой неадекватный стимулу рецепторный ответ в группе ВУ к гипоксии животных препятствует полноценной реализации адаптивного стрессового ответа. На ранних сроках эта ситуация может быть обусловлена



**Рис. 1.** Показатели свободнорадикального окисления (а-в) и антиоксидантной защиты (г) в гомогенатах легких крыс высокоустойчивых (ВУ) и неустойчивых (НУ) к гипоксии.

Статистическая значимость различий: + $p \leq 0,05$ ,  $\Delta p \leq 0,01$ , \* $p \leq 0,001$  в сравнении с группой контроля; # $p \leq 0,05$  между группами ВУ и НУ к гипоксии.



**Рис. 2.** Содержание а) кортикостерона и б) альдостерона в плазме крови крыс высокоустойчивых (BV) и неустойчивых (NV) к гипоксии в динамике постреанимационного периода.

Статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля: + $p \leq 0,05$ , ^ $p \leq 0,01$ , \* $p \leq 0,001$ .

Таблица

**Содержание кортикостероидных рецепторов в гомогенатах легких крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике постреанимационного периода, Ме [25%-75%]**

Периоды наблюдения	Глюкокортикоидные рецепторы, мкг/г белка		Минералокортикоидные рецепторы, нг/г белка	
	Группы животных по устойчивости к гипоксии			
	высокоустойчивые	неустойчивые	высокоустойчивые	неустойчивые
контроль	27,31 [24,16-29,46]	23,86 [20,33-27,49] $p_1=0,199$	23,81 [20,11-27,11]	26,27 [24,58-30,42] $p_1=0,196$
1 сут	32,41 [28,80-36,10] $p=0,041$	18,84 [16,43-22,13] $p=0,037, p_1<0,001$	25,17 [19,08-32,98] $p=0,596$	27,14 [20,70-27,58] $p=0,821, p_1=0,034$
3 сут	22,64 [18,73-23,89] $p=0,048$	13,28 [10,63-16,02] $p<0,001, p_1<0,001$	18,12 [14,12-22,31] $p=0,012$	29,76 [24,60-41,93] $p=0,256, p_1=0,001$
5 сут	24,34 [19,68-29,31] $p=0,405$	21,19 [17,76-23,58] $p=0,131, p_1=0,131$	15,52 [10,23-17,49] $p=0,005$	25,67 [18,29-27,62] $p=0,405, p_1=0,007$
7 сут	25,38 [21,63-35,30] $p=0,821$	22,59 [18,54-24,66] $p=0,406, p_1=0,151$	24,63 [19,76-28,46] $p=0,938$	35,16 [30,10-39,18] $p=0,004, p_1=0,001$
14 сут	33,44 [27,94-36,21] $p=0,041$	26,01 [19,76-27,46] $p=0,939, p_1=0,034$	15,18 [10,26-18,46] $p=0,001$	37,42 [29,35-44,47] $p=0,008, p_1<0,001$
21 сут	36,83 [33,26-41,55] $p<0,001$	24,33 [21,13-28,06] $p=0,705, p_1=0,019$	22,44 [19,76-26,43] $p=0,623$	32,46 [27,20-34,34] $p=0,028, p_1=0,003$
35 сут	38,28 [30,15-45,65] $p=0,007$	26,84 [24,16-32,26] $p=0,112, p_1=0,034$	20,17 [16,89-22,16] $p=0,185$	30,61 [28,77-32,79] $p=0,04, p_1=0,048$

**Примечание.** p – статистическая значимость различий в сравнении с контрольной группой,  $p_1$  – между группами животных с разной устойчивостью к гипоксии.

кратковременным усилением ОМБ. В этот отрезок времени выявляются статистически значимые отрицательные корреляции между уровнем ГР и битиризином ( $r = -0,649$ ,  $p=0,041$ ), ГР и кортикостероном ( $r=-0,661$ ,  $p=0,032$ ).

В экспериментальных исследованиях, проведенных нами ранее, было установлено, что для постреанимационного периода характерны 2 волны эндотоксинемии с максимумом в 1-е – 3-и и 10-е – 14-е сут, причем вторая волна эндотоксикоза обусловлена системным воспалительным ответом и развитием синдрома полиорганной недостаточности [10]. В ряде источников литературы показано, что ГР могут взаимодействовать с провоспалительными факторами транскрипции (NF $\kappa$ B и AP-1), чтобы опосредовать репрессию генов [11], а также влиять на индукцию генов, кодирующих противовоспалительные белки [12]. Тем самым нарастание плотности ГР у ВУ животных в позднем восстановительном периоде 14-е – 35-е сут играет важную роль в модуляции течения воспалительного процесса. Известно, что относительный дефицит глюкокортикоидных гормонов в легких может быть в некоторой степени компенсирован их локальной продукцией в результате активации глюкокортикоид-конвертирующего фермента 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы 1 типа (11 $\beta$ -HSD1), что может способствовать ограничению неконтролируемых иммунных реакций и повреждения тканей [13]. Механизм повышения экспрессии фермента 11 $\beta$ -HSD1 связывают с активацией фактора транскрипции AP-1, связанного с MAPK-сигнализацией через пути ERK1/2 и JNK [14].

Таким образом, у ВУ животных в легких наблюдалось преобладание содержания ГР в течение всего эксперимента (рис. 3) вне зависимости от концентрации плазменного кортикостерона, в отличие от МР, динамика концентрации которых была адекватна уровню глюкокортикоидных гормонов.

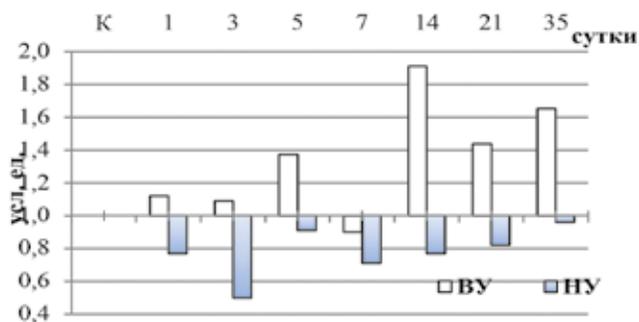


Рис. 3. Динамика соотношения кортикостероидных рецепторов ГР/МР в легких крыс в постреанимационном периоде.

У животных МУ к гипоксии, напротив, в ходе всего постреанимационного периода наблюдалось смещение баланса рецепторов в сторону превалирования уровня МР (рис. 3). Эффект снижения плотности рецепторов на фоне высокого уровня гормонов был более длительным (1-е – 3-и сут) и затронул, в основном, ГР (табл.). Одним из вероятных факторов, препятствующих реализации адаптивных противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов через ГР-сигнализацию в периоде раннего эндотоксикоза, является высокий уровень ОМБ. Таким образом, формируется порочный круг: ишемия-реперфузия – высокий уровень ОМБ – снижение содержания глюкокортикоидных рецепторов – снижение адаптивной глюкокортикоидной регуляции в ткани легких – интенсификация окислительного стресса – высокий уровень ОМБ.

Снижение содержания ГР на фоне высокой плазменной концентрации кортикостерона (1-е – 3-и сут) при сохранении чувствительности МР способствует увеличению уровня этих рецепторов. Повышение концентрации МР, наблюдаемое в период статистически значимого снижения уровня кортикостерона (5-е – 35-е сут), обусловлено стимуляцией рецепторов высоким содержанием в крови альдостерона. В результате наблюдается усиление эффектов, реализуемых гормонами через МР-сигнализацию.

Повышение активности МР является неблагоприятным фактором, влияющим на течение восстановительных процессов после ишемии-реперфузии легких. Есть данные, что гипоксия увеличивает экспрессию стероидогенного регуляторного белка StAR в эндотелиальных клетках легочной артерии и стимулирует экстраадrenalовый синтез альдостерона, что, в свою очередь, способствует сосудистому ремоделированию, включая фиброз [15–17]. МР-активация также способствует образованию АФК и развитию окислительного стресса, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию клеток сосудов [18].

Таким образом, начиная с 5-х сут постреанимационного периода в группе МУ животных порочный круг трансформируется: ишемия-реперфузия – усиление ОМБ – снижение содержания глюкокортикоидных рецепторов – снижение адаптивной глюкокортикоидной регуляции – неадекватное усиление минералокортикоидной регуляции – усиление окислительного стресса – формирование условий для развития отсроченных осложнений в виде сосудистого ремоделирования и фиброза.

### Заключение

Таким образом, высокая интенсивность свободно-радикального окисления, проявляющаяся развитием

карбонильного стресса у неустойчивых к гипоксии животных на фоне снижения активности ключевых антиоксидантов, сопряжена с более выраженными изменениями динамики кортикостероидных рецепторов: в первые 3 сут постреанимационного периода наблюдалось снижение уровня кортикостероидных рецепторов в легких, а к концу 35-суточного мониторинга значительное нарастание уровня минералокортикоидных рецепторов. Высокую степень устойчивости к гипоксии отличает относительно низкая интенсивность свободнорадикального окисления, характеризующаяся только усилением липопероксидации. В раннем восстановительном периоде это сопровождается сохранением уровня кортикостероидных рецепторов, в позднем – существенным увеличением содержания глюкокортикоидных рецепторов.

**Участие авторов:**

**Концепция и дизайн исследования** – Байбурина Г.А.

**Сбор и обработка материала** – Байбурина Г.А., Нургалеева Е.А., Самигуллина А.Ф., Аглетдинов Э.Ф.

**Статистическая обработка** – Байбурина Г.А., Нургалеева Е.А.

**Написание текста** – Байбурина Г.А., Самигуллина А.Ф.

**Литература**

1. Лукьянова Л.Д. Дисрегуляция аэробного энергетического обмена – типовой патологический процесс. В кн.: *Дисрегуляторная патология*. М.; Медицина; 2002. 188-215.
2. Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов. В кн.: *Фундаментальные науки – медицине: биофизические медицинские технологии*. М.; МАКС Пресс; 2015; Т. 1: 38-71.
3. Richardson R.V., Batchen E.J., Denvir M.A., Gray G.A., Chapman K.E. Cardiac GR and MR: from development to pathology. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27(1): 35–43. doi:10.1016/j.tem.2015.10.001.
4. Байбурина Г.А., Нургалеева Е.А., Шибкова Д.З. *Способ определения степени устойчивости к гипобарической гипоксии мелких лабораторных животных*: Патент 2563059, РФ; 2015.
5. Кorpачев В.Г., Лысенков С.П., Телль Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1982; 3: 78-80.
6. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). *Физиологические и клинико-биохимические аспекты*. СПб; Медицинская пресса; 2006.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; 1: 16-8.
8. Прохорова М.И. (ред.) *Методы биохимических исследований*. Л.; Изд-во Ленинградского университета; 1982.
9. Байбурина Г.А. Влияние свободнорадикального окисления на уровень кортикостероидных рецепторов в печени у животных в зависимости от исходной чувствительности к гипоксии в динамике постреанимационного периода. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018; 2(67): 30-4.

10. Нургалеева Е.А., Еникеев Д.А., Фаршатов Е.Р., Нараева Л.В., Александров М.А. Роль эндотоксикоза постреанимационного периода, цитокинового профиля, уровня гликозаминогликанов в механизмах повреждения легочной ткани. *Астраханский медицинский журнал*. 2012; 7(3): 90-4.
11. Ratman D., Vanden Berghe W., Dejager L., Libert C., Tavernier J., Beck I.M. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 380(1–2): 41-54. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.014
12. De Bosscher K., Beck I.M., Ratman D., Berghe W.V., Libert C. Activation of the Glucocorticoid Receptor in Acute Inflammation: the SEDIGRAM Concept. *Trends Pharmacol. Sci.* 2016; 37(1): 4–16. doi: 10.1016/j.tips.2015.09.002
13. Hostettler N., Bianchi P., Gennari-Moser C., Kassahn D., Schoonjans K., Corazza N. Local glucocorticoid production in the mouse lung is induced by immune cell stimulation. *Allergy*. 2012; 67(2): 227-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02749.x.
14. Hu A., Fatma S., Cao J., Grunstein J.S., Nino G., Grumbach Y. Th2 cytokine-induced upregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 facilitates glucocorticoid suppression of proasthmatic airway smooth muscle function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2009; 296(5): L790-803. doi: 10.1152/ajplung.90572.2008.
15. Voelkel N.F., Mizuno S., Bogaard H.J. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective. *J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 304(7): L457-465.
16. Preston I.R., Sagliani K.D., Warburton R.R., Hill N.S., Fanburg B.L., Jaffe I.Z. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 304(10): L678-L688. doi:10.1152/ajplung.00300.2012
17. Maron B.A., Oldham W.M., Chan S.Y., Vargas S.O., Arons E., Zhang Y.Y. Upregulation of steroidogenic acute regulatory protein by hypoxia stimulates aldosterone synthesis in pulmonary artery endothelial cells to promote pulmonary vascular fibrosis. *Circulation*. 2014; 130(2): 168-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007690.
18. Newfell B.G., Iyer L.K., Mohammad N.N., McGraw A.P., Ehsan A., Rosano G. Aldosterone regulates vascular gene transcription via oxidative stress-dependent and -independent pathways. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(8): 1871-80.

**References**

1. Luk'yanova L.D. Dysregulation of aerobic energy metabolism – a typical pathological process. In: *Dysregulation pathology [Dizregulyatsionnaya patologiya]*. Moscow; Meditsina; 2002; 188-215. (in Russian)
2. Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A. Free radicals as participants of regulatory and pathological processes. In: *Basic sciences – medicine: biophysical medical technologies [Fundamental'nye nauki – meditsine: biofizicheskie meditsinskie tekhnologii]*. Moscow; MAKS Press; 2015; т. 1: 38-71. (in Russian)
3. Richardson R.V., Batchen E.J., Denvir M.A., Gray G.A., Chapman K.E. Cardiac GR and MR: from development to pathology. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27(1): 35–43. doi:10.1016/j.tem.2015.10.001.
4. Bayburina G.A., Nurgaleeva E.A., Shibkova D.Z. *Method for determining the degree of resistance to hypobaric hypoxia of small laboratory animals: Patent 2563059, RF; 2015. [Sposob opredeleniya stepeni ustoychivosti k gipobaricheskoy gipoksii melkikh laboratornykh zhivotnykh: Patent 2563059, RF; 2015]*. (in Russian)
5. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tell' L.Z. Modeling of clinical death and postresuscitation disease in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1982; 3: 78-80. (in Russian)

6. Dubinina E.E. *Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical-biochemical aspects. [Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozhdanie i razrushe-nie). Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie aspekty]*. Saint Petersburg; Meditsinskaya pressa; 2006. (in Russian)
7. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16-8. (in Russian)
8. Prohorova M.I. (red.) *Biochemical research methods. [Metody biokhimicheskikh issledovaniy]*. Leningrad; Izdatelstvo Leningradskogo universiteta; 1982. (in Russian)
9. Bayburina G.A. Effect of free radical oxidation on the level of corticosteroid receptors in the liver in animals depending on the initial sensitivity to hypoxia in the dynamics of the post-resuscitation period. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2018; 2(67): 30-4. (in Russian)
10. Nurgaleeva E.A., Enikeev D.A., Farshatova E.R., Nagaeva L.V., Aleksandrov M.A. The role of endotoxemia postoperative period, cytokine profile, levels of glycosaminoglycans in the mechanisms of damage to pulmonary tissue. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 7(3): 90-4. (in Russian)
11. Ratman D., Vanden Berghe W., Dejager L., Libert C., Tavernier J., Beck I.M. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2013; 380(1-2): 41-54. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.014
12. De Bosscher K., Beck I.M., Ratman D., Berghe W.V., Libert C. Activation of the Glucocorticoid Receptor in Acute Inflammation: the SEDIGRAM Concept. *Trends Pharmacol. Sci*. 2016; 37(1): 4-16. doi: 10.1016/j.tips.2015.09.002
13. Hostettler N., Bianchi P., Gennari-Moser C., Kassahn D., Schoonjans K., Corazza N. Local glucocorticoid production in the mouse lung is induced by immune cell stimulation. *Allergy*. 2012; 67(2): 227-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02749.x.
14. Hu A., Fatma S., Cao J., Grunstein J.S., Nino G., Grumbach Y. Th2 cytokine-induced upregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 facilitates glucocorticoid suppression of proasthmatic airway smooth muscle function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2009; 296(5): L790-803. doi: 10.1152/ajplung.90572.2008.
15. Preston I.R., Sagliani K.D., Warburton R.R., Hill N.S., Fanburg B.L., Jaffe I.Z. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2013; 304(10): L678-L688. doi:10.1152/ajplung.00300.2012
16. Voelkel N.F., Mizuno S., Bogaard H.J. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective. *J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2013; 304(7): L457-465.
17. Maron B.A., Oldham W.M., Chan S.Y., Vargas S.O., Arons E., Zhang Y.Y. Upregulation of steroidogenic acute regulatory protein by hypoxia stimulates aldosterone synthesis in pulmonary artery endothelial cells to promote pulmonary vascular fibrosis. *Circulation*. 2014; 130(2): 168-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007690.
18. Newfell B.G., Iyer L.K., Mohammad N.N., McGraw A.P., Ehsan A., Rosano G. et al. Aldosterone regulates vascular gene transcription via oxidative stress-dependent and -independent pathways. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2011; 31(8): 1871-80.

**Сведения об авторах:**

**Байбурина Гульнар Анузовна**, канд. мед. наук, доцент, каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, e-mail: gulnar.2014@mail.ru ;

**Нургалева Елена Александровна**, доктор мед. наук, проф., каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ;

**Самигуллина Айгуль Фидратовна**, канд. мед. наук, доцент, каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ;

**Аглетдинов Эдуард Феликсович**, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ.