



Особенности динамики содержания кортикостероидных рецепторов в миокарде животных с разной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде

Гульнар Анузовна Байбурина*

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

Цель. Охарактеризовать особенности динамики уровня кортикостероидных рецепторов в миокарде животных с разной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде.

Методы. Экспериментальные исследования проведены на самцах неинбредных белых крыс, разделённых на две группы по устойчивости к гипоксии. 5-минутную остановку системного кровообращения моделировали под эфирным наркозом интраторакальным пережатием сосудистого пучка сердца с последующей реанимацией. Период наблюдения составлял 35 дней. В плазме крови определяли содержание кортикостерона и альдостерона, в гомогенатах миокарда — концентрацию глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов.

Результаты. В 1–3-и сутки постреанимационного периода у высокоустойчивых к гипоксии крыс динамика концентрации плазменного кортикостерона и содержания кортикостероидных рецепторов была однонаправленной. Начиная с 5-х суток, на фоне статистически значимого снижения уровня кортикостерона в плазме крови отмечено постепенное нарастание плотности кортикостероидных рецепторов, в большей степени глюкокортикоидных, максимально выраженное на 14-е сутки и сохранившееся до окончания наблюдения. У животных с низкой устойчивостью к гипоксии динамика кортикостероидных рецепторов характеризовалась преобладанием содержания минералокортикоидных почти во все сроки наблюдения. В 1–3-и сутки постреанимационного периода на фоне высоких концентраций кортикостероидных гормонов зарегистрировано минимальное содержание глюкокортикоидных рецепторов. Снижение уровня минералокортикоидных рецепторов зафиксировано только в 1-е сутки, во все последующие сроки эксперимента было характерно существенное превышение контрольных показателей в 1,4–1,6 раза. Усиленная минералокортикоидная сигнализация в миокарде, характерная для животных с низкой устойчивостью к гипоксии, может быть сопряжена с развитием гипертрофии и фиброза, воспалением, нарушением электрической функции. Увеличение уровня глюкокортикоидных рецепторов, характерное для животных с высокой устойчивостью к гипоксии, оказывает адаптивное действие, ограничивая воспалительный ответ, потенциальный механизм может быть связан с усилением экспрессии 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа.

Вывод. Выявленные особенности могут оказывать существенное влияние на течение постреанимационного периода и определять долгосрочный прогноз.

Ключевые слова: глюкокортикоидные рецепторы, минералокортикоидные рецепторы, резистентность к гипоксии.

Для цитирования: Байбурина Г.А. Особенности динамики содержания кортикостероидных рецепторов в миокарде животных с разной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (1): 40–46. DOI: 10.17816/KMJ2020-40.

Features of the dynamics of corticosteroid receptors in the myocardium of animals with different resistance to hypoxia in the post resuscitation period

G.A. Bayburina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Aim. To characterize the peculiarities of the dynamics of the level of corticosteroid receptors in the myocardium of animals with different resistance to hypoxia in the post-resuscitation period.

Methods. Experimental studies were carried out on male non-inbred white rats, divided into 2 groups by hypoxia resistance. A 5-minute arrest of the systemic circulation was modeled under ether anesthesia with intrathoracic clamping of the cardiovascular cluster with subsequent resuscitation. The observation period was 35 days. The content of corticosterone and aldosterone was determined in the blood plasma, the concentration of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in myocard homogenates was determined as well.

Results. On days 1 to 3 of the post-resuscitation period in rats highly resistant to hypoxia, the dynamics of plasma corticosterone concentration and the content of corticosteroid receptors was unidirectional. Starting from the 5th day, against the background of a statistically significant decrease in the level of plasma corticosterone, a gradual increase in the density of corticosteroid receptors, mostly glucocorticoid, was observed, most pronounced on the 14th day and remaining until the end of the observation. In animals with low resistance to hypoxia, the dynamics of corticosteroid receptors was characterized by a predominance of mineralocorticoid content in almost all periods of observation. On days 1–3 of post-resuscitation period on the background of high concentrations of corticosteroid hormones, the minimum content of glucocorticoid receptors was noted. A decrease in the mineralocorticoid receptor level was recorded only on the first day, and in all subsequent periods of the experiment, the control indicators were significantly higher by 1.4–1.6 times. Strengthened mineralocorticoid signaling in the myocardium, characteristic of animals with low resistance to hypoxia, may be associated with the development of hypertrophy and fibrosis, inflammation, impaired electrical function. An increase in glucocorticoid receptors, characteristic of animals with a high resistance to hypoxia, has an adaptive effect, limiting the inflammatory response, the potential mechanism may be associated with increased expression of type 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase.

Conclusion. The identified features can have a significant influence on the course of the post-resuscitation period and determine the long-term forecast.

Keywords: glucocorticoid receptors, mineralocorticoid receptors, resistance to hypoxia.

For citation: Bayburina G.A. Features of the dynamics of corticosteroid receptors in the myocardium of animals with different resistance to hypoxia in the post resuscitation period. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (1): 40–46. DOI: 10.17816/KMJ2020-40.

Многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что клиническая смерть и последующее оживление организма, в основе которых лежат два взаимосвязанных типовых процесса — гипоксия и реоксигенация, вызывают тяжёлые нарушения функций жизненно важных органов и систем, индуцируют множество как повреждающих, так и защитных реакций [1]. В любой популяции неинбредных животных существуют особи, значительно различающиеся по устойчивости к гипоксии, у которых функциональные и метаболические последствия дефицита кислорода имеют существенные особенности [2], способные влиять на выживаемость и характер течения постреанимационного периода.

Метаболическое обеспечение адаптивно-компенсаторного ответа при экстремальных воздействиях реализуется, в числе прочих, при участии гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы [3]. Отклонения в функциональном состоянии нейроэндокринной системы могут быть обусловлены не только нарушением характера секреции глюкокортикоидов и дисрегуляцией механизмов обратной связи, но и функциональной несостоятельностью гор-

мон-рецепторного взаимодействия, не позволяющей осуществить эффективную трансдукцию сигнала для регуляции контроля разворачивания адаптивного ответа, что способно вызывать развитие дезадаптивных состояний и гибель организма [3].

Реализация большинства эффектов эндогенных глюкокортикоидов осуществляется через близкородственные глюкокортикоидные (ГР) и минералокортикоидные (МР) рецепторы. Концентрации эндогенных глюкокортикоидов превосходят концентрации альдостерона на два-три порядка, поэтому они служат физиологическим лигандом и для МР, и для ГР, за исключением клеток-мишеней альдостерона, в которых происходит предрецепторная инактивация глюкокортикоидов ферментом 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа [4]. В кардиомиоцитах практически отсутствует указанный фермент [5]. Следовательно, эффекты глюкокортикоидов в кардиомиоцитах потенциально опосредуются как ГР, так и МР. Оба типа рецепторов способны связывать и активировать многие из одних и тех же генов-мишеней, вызывая, тем не менее, разные, а иногда и противоположные эффекты при действии

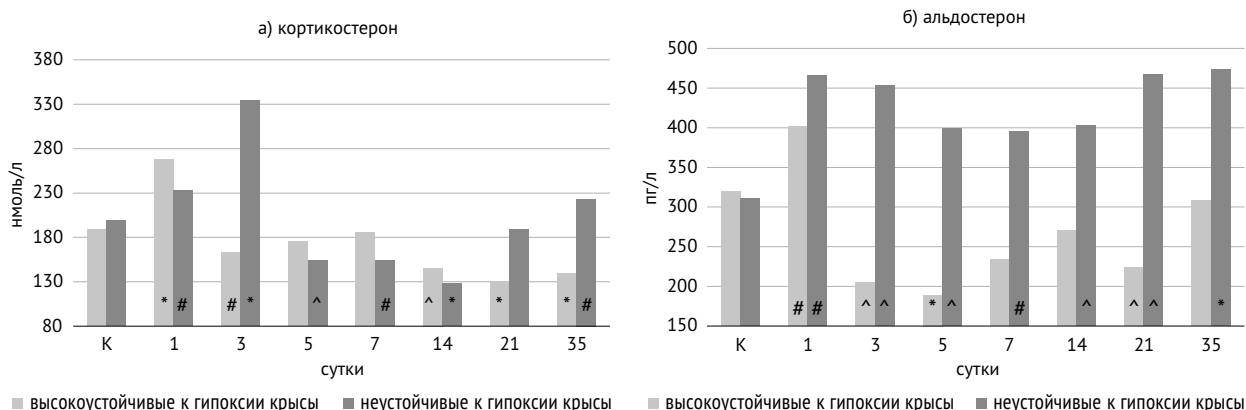


Рис. 1. Содержание кортикостерона (а) и альдостерона (б) в плазме крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике постреанимационного периода; статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля: # $p \leq 0,05$; ^ $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,001$.

глюкокортикоидов [6]. Таким образом, баланс между экспрессией МР и ГР играет существенную роль в сохранении гомеостаза, а выяснение соответствующих физиологических ролей этих рецепторов в сердечно-сосудистой системе важно для понимания их патофизиологической значимости и разработки новых терапевтических подходов к лечению сердечной патологии.

Цель исследования — охарактеризовать особенности динамики уровня кортикостероидных рецепторов в миокарде животных с разной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с этическими принципами, декларированными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986). Все исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Опыты проводили в первой половине дня. В группу исследования после тестирования на устойчивость к гипоксии вошли 160 здоровых половозрелых беспородных белых крыс-самцов с массой тела 200–220 г. Определение устойчивости к острой гипобарической гипоксии проводили с использованием полуколичественной оценки угнетения и восстановления двигательной активности и позных рефлексов при барокамерном «подъёме на высоту» 9000 м, являющуюся пороговой для крыс с наличием заболеваний [7].

В эксперимент брали животных, отнесённых к двум крайним по устойчивости группам: высокоустойчивым (ВУ) и неустойчивым (НУ) к гипоксии. Группы включали по 70 опытных

(по 10 животных на каждый срок наблюдения) и 10 контрольных крыс. Через неделю после тестирования под эфирным наркозом воспроизводили остановку системного кровообращения длительностью 5 мин интраторакальным пережатием сосудистого пучка сердца с последующей реанимацией по методу В.Г. Корпачева [8]. У контрольных животных после эфирного наркоза клиническую смерть не моделировали. В 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 14-е, 21-е и 35-е сутки животных под эфирным наркозом выводили из эксперимента декапитацией и осуществляли забор крови и тканей для исследования.

Для определения уровня кортикостерона и альдостерона в плазме крови использовали стандартные тест-системы фирмы IMMUNOTECH (Франция). Содержание ГР и МР в гомогенатах миокарда определяли методом иммуноферментного анализа, используя стандартные тест-наборы ELISA Kit (Китай) фирмы Cloud-Clone Corp. (США), предназначенные для крыс, строго в соответствии с протоколом производителя.

Для статистической обработки результатов использовали стандартный пакет программ Statistica 6.0. Описательная статистика данных приведена в виде медианы и квартильного размаха $Me [Q_1-Q_3]$. Статистическую значимость различий определяли, используя непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчёт коэффициентов корреляции рангов по Спирмену (R). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

К концу первых 24 ч после критического воздействия у ВУ к гипоксии крыс зарегистрирован рост концентрации плазменного корти-

Таблица 1. Содержание кортикостероидных рецепторов в миокарде крыс с разной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде, Ме (Q₁–Q₃)

сутки	Группы животных по устойчивости к гипоксии			
	Высокоустойчивые	Неустойчивые	Высокоустойчивые	Неустойчивые
	Глюкокортикоидные рецепторы, мкг/г белка		Минералокортикоидные рецепторы, нг/г белка	
контроль	35,02 (32,44–37,49)	32,55 (28,71–34,16) p ₁ =0,2899	106,16 (102,34–112,31)	110,34 (105,34–113,26) p ₁ =0,4962
	n=10, 100%	n=10, 100%	n=10, 100%	n=10, 100%
1 сут	42,99 (34,76–47,51) p=0,0483	18,98 (16,59–22,64) p=0,0009, p ₁ =0,0065	116,78 (107,09–122,18) p=0,0587	76,45 (66,38–84,56) p=0,0002, p ₁ =0,0015
	n=10, 122,8%	n=10, 58,3%	n=10, 110,8%	n=10, 69,3%
3 сут	25,40 (20,16–30,15) p=0,0002	15,52 (12,33–19,77) p=0,0002, p ₁ =0,0012	36,16 (32,26–44,56) p=0,0002	125,97 (115,23–132,26) p=0,0082, p ₁ =0,0002
	n=10, 72,5%	n=10, 49,5%	n=10, 34,1%	n=10, 114,2%
5 сут	39,55 (35,66–42,61) p=0,0821	24,14 (20,69–30,48) p=0,0342, p ₁ =0,0025	150,26 (140,65–155,32) p=0,0002	120,03 (115,66–131,27) p=0,0102, p ₁ =0,0002
	n=10, 112,9%	n=10, 74,2%	n=10, 141,5%	n=10, 109%
7 сут	46,25 (40,13–48,56) p=0,0343	40,79 (35,64–45,64) p=0,0005, p ₁ =0,1736	111,48 (98,87–12,76) p=0,7623	182,68 (174,65–186,56) p=0,0002, p ₁ =0,0002
	n=10, 132,1%	n=10, 125,3%	n=10, 105%	n=10, 166,5%
14 сут	58,52 (52,69–64,15) p=0,0002	28,61 (22,59–38,45) p=0,3257, p ₁ =0,0002	109,02 (102,31–115,62) p=0,8798	150,86 (142,63–158,64) p=0,0002, p ₁ =0,0002
	n=10, 167,1%	n=10, 81,8%	n=10, 103,7%	n=10, 136,7%
21 сут	52,40 (45,69–55,67) p=0,0002	26,62 (23,44–32,04) p=0,0587, p ₁ =0,0002	118,94 (112,36–128,65) p=0,0126	154,68 (145,75–168,45) p=0,0002, p ₁ =0,0002
	n=10, 149,6%	n=10, 93,4%	n=10, 112%	n=10, 140,2%
35 сут	43,77 (39,37–49,09) p=0,0025	30,41 (27,60–34,57) p=0,5967, p ₁ =0,0025	121,69 (112,13–129,53) p=0,0081	160,55 (151,23–175,64) p=0,0002, p ₁ =0,0002
	n=10, 125%	n=10, 93,4%	n=10, 114,6%	n=10, 145,5%

Примечание: статистическая значимость различий p — с контролем, p₁ — между группами с разной устойчивостью к гипоксии.

костерона, служащего основным лигандом для кортикостероидных рецепторов в миокарде, и уровня ГР (между показателями выявлена значимая корреляционная связь, R=0,78, p=0,0287) (рис. 1, а, табл. 1). Со стороны МР выявлена тенденция к повышению содержания.

Поскольку реализация эффектов глюкокортикоидов осуществляется через ГР и МР, логично предположить, что уровень экспрессии рецепторов отражает степень вовлечения гормонов в регуляцию метаболических процессов в миокарде, позволяющих противостоять вызовам внешней среды. Благотворное влияние глюкокортикоидов при действии ишемии-реперфузии обусловлено в основном их способ-

ностью ограничивать острый воспалительный ответ. ГР подавляет активацию генов воспалительного ответа, ингибируя такие факторы транскрипции, как белок-активатор-1 и ядерный фактор-κВ, с одной стороны, и увеличивая транскрипцию компонентов противовоспалительных генов — с другой стороны. Эта функция, называемая транспрессией, обуславливает большинство противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов [9].

Кроме того, кардиозащитное действие глюкокортикоидов при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда может быть связано с избирательным увеличением уровня экспрессии L-простагландин D-синтазы че-

рез ГР и активацией синтеза простагландинов с преобладанием простагландина D₂ в кардиомиоцитах, что предотвращает агрегацию тромбоцитов, индуцирует эндотелий-зависимую артериальную релаксацию, оказывает несколько противовоспалительных и антиоксидантных эффектов через механизм, опосредованный PPAR γ [10].

Начиная с 3-х суток эксперимента, у ВУ к гипоксии животных отмечено снижение уровня кортикостерона, сопровождающееся значительным уменьшением содержания кортикостероидных рецепторов, что отражает в целом физиологичность отношений «рецептор-лиганд». Однако со следующего контрольного отрезка содержание обоих видов рецепторов увеличивалось. После скачка, зарегистрированного на 5-е сутки, уровень МР впоследствии удерживался на цифрах, близких к контрольным, а содержание ГР градуально росло, достигнув максимума на 14-е сутки (167,1% уровня контроля, $p=0,0002$; см. табл. 1) и оставаясь до окончания эксперимента значимо выше исходных показателей.

Следует отдельно оговорить, что рост уровня рецепторов происходил на фоне сопоставимой с контролем (5–7-е сутки) и статистически значимо сниженной концентрации плазменного кортикостерона (14–21-е сутки). Однако активные глюкокортикоиды также могут быть регенерированы локально из циркулирующих инертных 11-кето-метаболитов ферментом 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 1-го типа [5, 11], экспрессия и активность которого в сердце обычно низкие, но могут быстро изменяться в ответ на внешние раздражители [5].

Следуя вышеозначенной логике, можно предполагать, что выявленное нами увеличение уровня ГР в период с 7-х по 35-е, а также МР на 5-е сутки у ВУ к гипоксии животных связано с усилением экспрессии 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа. Стимулировать индукцию активности этого фермента в миокарде могут, в частности, провоспалительные цитокины интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α [12], масштабное образование которых происходит в период эндотоксикоза постреанимационного периода.

Очевидно, отмеченный на 5-е сутки кратковременный подъём уровня МР, обладающих высоким сродством к глюкокортикоидам, — результат повышенной перекрёстной стимуляции рецепторов не только возросшей концентрацией циркулирующего кортикостерона на фоне минимальных показателей альдостерона, но и локально синтезированным кортико-

стероном. В дальнейшем по мере повышения концентрации регенерированного кортикостерона начинает расти уровень ГР, обладающих меньшим аффинитетом к кортикостерону. Однако длительное усиление экспрессии фермента может способствовать ремоделированию желудочков, так как глюкокортикоиды, как эндо-, так и экзогенные, подавляют ангиогенез [5]. Кроме того, показано, что 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа в фибробластах регулирует высвобождение провоспалительных медиаторов [11].

В группе животных НУ к гипоксии рост содержания кортикостерона в крови к концу 1-х суток не только не привёл к увеличению уровня ни ГР ($R=-0,82$, $p=0,0233$), ни МР ($R=-0,79$, $p=0,0308$), но и сопровождался их снижением соответственно на 42% ($p=0,0009$) и 31% ($p=0,0002$), что служит косвенным свидетельством ослабления гормон-рецепторного взаимодействия. Снижение уровня ГР и МР в раннем восстановительном периоде, возникшее в условиях тяжёлого энергетического дефицита у животных с низкой устойчивостью к гипоксии, — отражение процессов дезадаптации, поскольку глюкокортикоидная регуляция служит необходимым условием для развития адаптивных изменений [13].

На 3-и сутки постреанимационного периода на фоне высокого содержания кортикостерона и альдостерона отмечены минимальный уровень ГР и повышенный МР, которые способствуют экспрессии воспалительных цитокинов [14]. В отсутствие 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, превращающей глюкокортикоид в неактивные метаболиты, альдостерон не может конкурировать с кортикостероном за связь с МР, поэтому представляется вероятным, что именно кортикостерон, а не альдостерон, оккупирует МР и влияет на провоспалительный ответ после действия ишемии [15]. Следовательно, кардиозащитное действие глюкокортикоидов может быть нивелировано провоспалительной МР-активацией в ответ на гипоксический стресс [9].

Однако в обычных условиях оккупация МР глюкокортикоидами в ткани миокарда не имитирует эффекты альдостерона [16]. Стимулом для активации комплекса глюкокортикоид-МР могут стать нарушения редокс-равновесия и развитие окислительного стресса [17]. Индукция МР активными метаболитами кислорода приводит к активации НАДФН-оксидазы¹,

¹ НАДФН — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

стимулирует дальнейший синтез этих метаболитов и повреждение ткани, тем самым формируя порочный круг [18]. Кроме того, есть данные, что в патологических условиях, включая гипоксию, экспрессия и активность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (которой в сердце обычно мало, за исключением сосудистого эндотелия) увеличиваются, что позволяет альдостерону конкурировать за связь с MR [11].

С 5-х суток постреанимационного периода в группе НУ к гипоксии животных уровень кортикостерона резко снижается при сохранении высокой концентрации альдостерона в плазме крови (рис. 1б). Такая ситуация сохраняется вплоть до окончания эксперимента и позволяет проявиться эффектам альдостерона. К настоящему времени установлен ряд негативных эффектов альдостерона по отношению к сердечно-сосудистой системе, за физиологические эффекты которого отвечают MR. Аномальная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — один из важнейших механизмов развития хронической сердечной недостаточности [16]. Повышенная MR-сигнализация в миокарде ассоциируется с развитием воспаления, гипертрофии и фиброза, желудочковых аритмий [19].

ВЫВОДЫ

1. В группе высокоустойчивых к гипоксии животных в постреанимационном периоде в миокарде происходит нарушение баланса содержания кортикостероидных рецепторов с преобладанием глюкокортикоидных, что в целом даёт адаптивный эффект, ограничивая воспалительный ответ. Выявленное нами увеличение уровня глюкокортикоидных рецепторов может быть связано с усилением экспрессии 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа.

2. В группе неустойчивых к гипоксии животных в постреанимационном периоде в миокарде также нарушается баланс кортикостероидных рецепторов. Усиленная сигнализация посредством минералокортикоидных рецепторов в миокарде может быть сопряжена с развитием гипертрофии и фиброза, воспалением, нарушением электрической функции. Выявленные особенности способны оказать существенное влияние на течение постреанимационного периода и определить долгосрочный прогноз.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих В.Т., Говорова Н.В., Орлов Ю.П. и др. Патфизиологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога реаниматолога (мини-обзор). *Общая реаниматол.* 2017; 13 (3): 83–93. [Dolgikh V.T., Govorova N.V., Orlov Yu.P. et al. Pathophysiological aspects of hyperoxia in anesthesiologist-reanimatologist's practice. *Obshchaya reanimatologiya.* 2017; 13 (3): 83–93. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-83-93.
2. Лукьянова Л.Д. Дизрегуляция аэробного энергетического обмена — типовой патологический процесс. В кн.: *Дизрегуляторная патология.* М.: Медицина. 2002; 188–215. [Luk'yanova L.D. Dysregulation of aerobic energy metabolism — a typical pathological process. In: *Dizregulyatsionnaya patologiya.* (Dysregulation pathology.) Moscow: Meditsina. 2002; 188–215. (In Russ.)]
3. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 2000; 21 (1): 55–89. DOI: 10.1210/edrv.21.1.0389.
4. Gomez-Sanchez E. Brain mineralocorticoid receptors in cognition and cardiovascular homeostasis. *Steroids.* 2014; 91: 20–31. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.08.014.
5. Chapman K., Holmes M., Seckl J. 11β -Hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (3): 1139–1206. DOI: 10.1152/physrev.00020.2012.
6. Richardson R.V., Batchen E.J., Denvir M.A. et al. Cardiac GR and MR: from development to pathology. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27 (1): 35–43. DOI: 10.1016/j.tem.2015.10.001.
7. Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Шибкова Д.З., Башкатов С.А. Способ определения степени устойчивости к гипобарической гипоксии мелких лабораторных животных. Патент 2563059 РФ от 19.08.2015. Бюлл. №26. [Bayburina G.A., Nurgaleeva E.A., Shibkova D.Z., Bashkatov S.A. *The method for determining the degree of resistance to hypobaric hypoxia of small laboratory animals.* Patent for invention N. 2563059 RF issued on 19.08.2015. Bulletin N. 26. (In Russ.)]
8. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Телль Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиол. и эксперим. теран.* 1982; (3): 78–80. [Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tell' L.Z. Simulation of clinical death and postresuscitation disease in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 1982; (3): 78–80. (In Russ.)]
9. John K., Marino J.S., Sanchez E.R., Hinds T.D.Jr. The glucocorticoid receptor: cause of or cure for obesity? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016; 310 (4): E249–E257. DOI: 10.1152/ajpendo.00478.2015.
10. Tokudome S., Sano M., Shinmura K. et al. Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis. *J. Clin. Invest.* 2009; 119 (6): 1477–1488. DOI: 10.1172/JCI37413.
11. Gray G.A., White C.I., Castellano R.F. et al. Getting to the heart of intracellular glucocorticoid regeneration: 11β -HSD1 in the myocardium. *J. Mol. Endocrinol.* 2017; 58 (1): R1–R13.
12. Esteves C.L., Kelly V., Breton A. et al. Proinflammatory cytokine induction of 11β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β HSD1) in human adipocytes is mediated by MEK, C/EBP β , and NF- κ B/RelA. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (1): E160–E168. DOI: 10.1210/jc.2013-1708.

13. Annane D., Pastores S.M., Arlt W. et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* 2017; 43 (12): 1781–1792. DOI: 10.1007/s00134-017-4914-x.
14. Marzolla V., Armani A., Feraco A. et al. Mineralocorticoid receptor in adipocytes and macrophages: a promising target to fight metabolic syndrome. *Steroids.* 2014; 91: 46–53. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.05.001.
15. Coutinho A.E., Campbell J.E., Fediuc S., Riddell M.C. Effect of voluntary exercise on peripheral tissue glucocorticoid receptor content and the expression and activity of 11 β -HSD1 in the Syrian hamster. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100 (5): 1483–1488. DOI: 10.1152/japphysiol.01236.2005.
16. Ohtake M., Hattori T., Murase T. et al. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors in adrenalectomized Dahl salt-sensitive rats. *Nagoya J. Med. Sci.* 2014; 76 (1–2): 59–72. PMID: 25129992.
17. Takahashi K., Murase T., Takatsu M. et al. Roles of oxidative stress and the mineralocorticoid receptor in cardiac pathology in a rat model of metabolic syndrome. *Nagoya J. Med. Sci.* 2015; 77 (1–2): 275–289. PMID: 25797993.
18. Oakley R.H., Cidlowski J.A. Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015; 153: 27–34. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.03.009.
19. Young M.J., Rickard A.J. Mineralocorticoid receptors in the heart: lessons from cell-selective transgenic animals. *J. Endocrinol.* 2015; 224: R1–R13. DOI: 10.1530/JOE-14-0471.