

Влияние коррекции свободнорадикального стресса на кортикоидную сигнализацию в почках крыс с различной резистентностью к гипоксии после остановки системного кровообращения

Гульнар Анузовна Байбурина^{1*}, Айгуль Фидратовна Самигуллина¹,
Галина Александровна Дроздова²

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Оценка влияния патогенетически направленного действия сукцинатсодержащего препарата на кортикоидную регуляцию в почках крыс с разной устойчивостью к гипоксии в процессе восстановления после остановки системного кровообращения.

Методы. Объект исследования — самцы неинбредных белых крыс с массой тела 200–220 г. Через неделю после тестирования на устойчивость к гипоксии моделировали 5-минутную остановку системного кровообращения интраторакальным пережатием сосудистого пучка сердца с последующей реанимацией. В постреанимационном периоде опытным крысам ежедневно однократно в хвостовые вены вводили раствор, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту, контрольным — 0,9% раствор натрия хлорида. Период наблюдения составил 35 сут. Изучали содержание в плазме крови кортикостерона, альдостерона, в гомогенатах почек — глюко- и минералокортикоидных рецепторов, карбонилированных белков, битирозина, продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Статистические данные представляли в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений $M \pm \sigma$, использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса (H), Манна–Уитни (U) и Данна, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Применение сукцинатсодержащего препарата снизило интенсивность свободнорадикальных процессов в обеих группах животных. На этом фоне у низкоустойчивых крыс в 1-е сутки концентрация глюкокортикоидных рецепторов статистически значимо выросла до 117% ($p < 0,05$), а далее была сопоставима с контролем; наибольшие статистически значимые изменения уровня минералокортикоидных рецепторов произошли в 1-е сутки (подъем на 25%, $p < 0,001$) и в 21–35-е (снижение на 22–30%, $p < 0,001$). У высокоустойчивых крыс коррекция привела к сдвигу максимального содержания глюкокортикоидных рецепторов с последних суток (134% от уровня контроля, $p < 0,01$ без терапии) на 1-е (123%, $p < 0,05$ с терапией сукцинатсодержащим препаратом) и поддержанию уровня рецепторов, сопоставимого с исходным, в последующем. Уровень минералокортикоидных рецепторов у высокоустойчивых крыс был ниже, чем у низкоустойчивых, как в группе без коррекции, так и с коррекцией.

Вывод. Коррекция течения постреанимационного периода сукцинатсодержащим препаратом к концу эксперимента у низкоустойчивых к гипоксии животных на фоне снижения интенсивности карбонильного стресса и восстановления механизмов обратной связи вызывает стабилизацию уровня глюкокортикоидных и снижение минералокортикоидных рецепторов до контрольных значений; у высокоустойчивых к гипоксии организмов на фоне коррекции снижается активность липопероксидации и восстанавливается уровень обоих видов рецепторов.

Ключевые слова: глюкокортикоидные рецепторы, минералокортикоидные рецепторы, почка, гипоксия, постреанимационное состояние, сукцинат, устойчивость к гипоксии.

Для цитирования: Байбурина Г.А., Самигуллина А.Ф., Дроздова Г.А. Влияние коррекции свободнорадикального стресса на кортикоидную сигнализацию в почках крыс с различной резистентностью к гипоксии после остановки системного кровообращения. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (1): 19–29. DOI: 10.17816/KMJ2021-19.

The effect of free radical stress correction on corticoid signaling in the kidney of rat with different resistance to hypoxia after systemic circulation arrest

G.A. Bayburina¹, A.F. Samigullina¹, G.A. Drozdova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²RUDN University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the influence of the pathogenetic action of the succinate-containing drug on corticosteroid regulation in the kidney of rats with different resistance to hypoxia during recovery after systemic circulation arrest.

Methods. The object of the study was male non-inbred white rats weighing 200–220 g. A week after testing for resistance to hypoxia, a 5-minute systemic circulation arrest was simulated by intrathoracic clamping of the vascular bundle of the heart, followed by resuscitation. In the postresuscitation period, the experimental rats were once daily injected with a solution containing inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid, and the control rats — 0.9% Sodium Chloride solution. The observation period was 35 days. We studied the content of corticosterone, aldosterone in blood plasma, gluco- and mineralocorticoid receptors, carbonylated proteins, dityrosine, and products that react with thiobarbituric acid in homogenates of the kidneys. Statistical data were presented as mean and standard deviation $M \pm \sigma$. Nonparametric Kruskal–Wallis (N) and Mann–Whitney (U) tests followed by Dunn test, Spearman correlation analysis were used. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. The use of succinate-containing preparation reduced the intensity of free radical processes in both groups of animals. Against this background, in low-resistance rats, on the 1st day, the concentration of glucocorticoid receptors statistically significantly increased to 117% ($p < 0.05$), and then was comparable to the control; the greatest statistically significant changes in the level of mineralocorticoid receptors occurred on the 1st day (increase by 25%, $p < 0.001$) and at 21–35th days (decrease by 22–30%, $p < 0.001$). In highly resistant rats, the correction led to a shift in the maximum content of glucocorticoid receptors from the last day (134% of the control level, $p < 0.01$ without therapy) to the 1st (123%, $p < 0.05$ with succinate-containing therapy) and maintaining the receptors level comparable to the initial, in the future. The level of mineralocorticoid receptors in highly resistant rats was lower than in low resistant rats, both in the group without correction and with correction.

Conclusion. Correction of the course of the postresuscitation period with a succinate-containing drug in animals with a low resistance to hypoxia against the background of a decrease in the intensity of carbonyl stress and restoration of feedback mechanisms causes stabilization of glucocorticoid receptors level and a decrease in mineralocorticoid receptors to control values by the end of the experiment; in organisms highly resistant to hypoxia, against the background of correction, the activity of lipid peroxidation decreases and the level of both types of receptors are restored.

Keywords: glucocorticoid receptors, mineralocorticoid receptors, kidney, hypoxia, postresuscitation state, succinate, resistance to hypoxia.

For citation: Bayburina G.A., Samigullina A.F., Drozdova G.A. The effect of free radical stress correction on corticoid signaling in the kidney of rat with different resistance to hypoxia after systemic circulation arrest. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (1): 19–29. DOI: 10.17816/KMJ2021-19.

Актуальность. Несмотря на достижения медицины последних лет, летальность и инвалидизация больных, перенёвших терминальное состояние и получавших реанимационное пособие, по-прежнему остаются высокими — системные осложнения развиваются после успешной реанимации более чем у 80% пациентов, из них 80% погибают в следующие полгода в результате развития функциональной несостоятельности различных органов [1].

Показано, что одним из ведущих патофизиологических механизмов, влияющих на процессы восстановления после воздействия системной гипоксии и последующей реперфузии, бывает активация свободнорадикального окисления. При реперфузии кислород из жизнен-

но необходимого компонента физиологических реакций окислительного метаболизма превращается в участника патологических окислительных реакций [2,3]. Уже в первые минуты после патогенного воздействия формируется тяжёлая тканевая гипоксия с нарушением электрон-транспортной функции дыхательной цепи [4] и активацией свободнорадикального окисления не только липидов, но также углеводов и белков, что сопровождается накоплением карбонильных соединений с высокой реакционной способностью и выраженными токсическими свойствами [5]. Динамика формирования окислительного стресса имеет существенные различия у животных с разным фенотипом устойчивости к гипоксии, что определяет многие

важные особенности течения постреанимационных осложнений [6, 7].

Почка чрезвычайно чувствительна к нарушениям гемодинамики и ишемии, что делает её одним из основных органов-мишеней при нарушении системного кровообращения. Тяжёлые расстройства кровообращения, возникающие в период ишемии-реперфузии, неизбежно влекут за собой нарушение регуляции метаболических процессов и их нормального течения [8].

Ещё Г.Селье было показано, что при стрессе любой этиологии под действием кортикостероидных гормонов происходит неспецифическая перестройка физиологических и метаболических процессов, необходимая для обеспечения согласованного функционирования всех систем организма и приспособления к патогенному фактору. В почках, которые служат главным органом-мишенью для альдостерона, помимо традиционно повсеместно экспрессируемых глюкокортикоидных рецепторов (ГР), представлено максимальное количество минералокортикоидных (МР), являющихся структурно близкими молекулами, причём МР с равным сродством связывают как глюко-, так и минералокортикоиды [9].

Селективность МР в почках обеспечивается второй изоформой фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы, превращающей активные формы глюкокортикоидов (кортизол у человека и кортикостерон у грызунов) в неактивные метаболиты, предотвращая гиперактивацию МР [10]. В условиях окислительного стресса эффекты кортикостероидных гормонов могут быть существенно модифицированы вследствие изменения чувствительности рецепторов тканей-мишеней с нарушениями гормон-рецепторного взаимодействия и расстройства процессов биотрансформации гормонов, что может иметь серьёзные дезадаптивные последствия [9]. Было показано, что альдостерон через МР-сигнализацию играет ключевую роль в патогенезе ишемически-реперфузионных повреждений почек, проявляющихся в развитии прогрессирующей почечной дисфункции, протеинурии, гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и т.д. [11].

Важно отметить, активация МР альдостероном сама по себе недостаточна для реализации его отрицательных эффектов, так как для этого необходима определённая патологическая среда. Такая среда может возникнуть в условиях усиления окислительного стресса и ацидоза [12]. Следовательно, поддержание ресурсов антиоксидантной защиты и антигипоксическая цитопротекция — важнейшие факторы коррекции

метаболических нарушений в периоде реабилитации после остановки кровообращения [2].

С этих позиций наше внимание привлёк отечественный комбинированный антигипоксикант, в котором антигипоксическое действие янтарной кислоты дополняется другими компонентами, в частности рибофлавином, способным увеличивать активность сукцинатдегидрогеназы, инозином и никотинамидом. Положительное метаболотропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие этой лекарственной комбинации [13] позволяет использовать её в комплексной терапии патологических состояний, звеньями патогенеза которых бывают гипоксия и оксидативный стресс: при хирургических операциях на сердце, в послеоперационной реабилитации, в патологии новорождённых и т.д. [14].

Наиболее широкое применение препарат нашёл в лечении и реабилитации больных с гипоксическими и ишемическими повреждениями центральной нервной системы — ишемический инсульт, токсическая, гипоксическая и дисциркуляторная энцефалопатия, черепно-мозговые травмы, причём протоколы использования препарата продолжают уточняться и расширяться [13, 15].

Гораздо менее изучен положительный метаболотропный эффект этого сукцинатсодержащего препарата в коррекции постишемической дисфункции других органов. Так, до сих пор не обсуждали возможность его использования для коррекции почечной дисфункции, в патогенезе которой существенную роль играет нарушение кортикостероидной, особенно минералокортикоидной, сигнализации [11]. Представляется вероятным, что ограничение свободнорадикального и гипоксического повреждения должно лимитировать дезадаптивные последствия для этого жизненно важного органа, изменяя кортикоидный сигналинг.

Цель. Оценка влияния патогенетически направленного действия сукцинатсодержащего препарата на кортикоидную сигнализацию в почках крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановления после остановки системного кровообращения.

Материал и методы исследования. До начала основных экспериментов проводили определение устойчивости крыс к острой гипобарической гипоксии с использованием полуколичественной оценки угнетения и восстановления двигательной активности и позных рефлексов при барокамерном «подъёме» на «высоту» 9000 м [7, 16]. В эксперимент брали животных, отнесённых к двум крайним по

устойчивости типам: высокоустойчивым (ВУ) и не устойчивым (НУ) к гипоксии.

Через неделю после тестирования под эфирным наркозом моделировали 5-минутную остановку системного кровообращения интраторакальным пережатием сосудистого пучка сердца по методу В.Г. Корпачёва [17]. В реанимационные мероприятия входили наружный массаж сердца и искусственная вентиляция лёгких. В контрольной группе крыс после эфирного наркоза остановку кровообращения не воспроизводили. По истечении 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 35 сут животных под эфирным наркозом выводили из эксперимента декапитацией.

Содержание в плазме крови кортикостерона и альдостерона изучали иммунорадиометрическим методом с использованием стандартных тест-систем фирмы Immunotech (Франция) согласно протоколу производителя. Содержание ГР и МР в тканевых гомогенатах определяли на анализаторе StatFox 2100 методом иммуноферментного анализа, используя стандартные тест-наборы ELISA Kit (Китай) фирмы Cloud-Clone Corp (США) для тканей крыс строго в соответствии с рекомендациями производителя. Содержание в гомогенатах печени карбонилированных белков определяли по их реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей спектрофотометрической регистрацией продуктов взаимодействия — динитрофенилгидразонов [6, 18], железо-зависимое образование битирозина по методу Е.Е. Дубининой [6, 18], продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, — с помощью набора реактивов ТБК-АГАТ (фирма ООО АГАТ-МЕД, Москва).

Дизайн исследования. Серия экспериментов выполнена на 300 половозрелых самцах неинбредных белых крыс с массой тела 200–220 г. При определении объёма выборки руководствовались концепцией 3R и общепринятыми экспериментальными подходами [19].

В статистические расчёты вошли показатели животных следующих групп:

- группа интактных крыс с ВУ к гипоксии, не подвергавшихся моделированию клинической смерти, получивших эфирный наркоз (n=10);
- группа сравнения крыс с ВУ к гипоксии, перенёсшая остановку системного кровообращения и получавшая изотонический раствор натрия хлорида (n=70);
- опытная группа крыс с ВУ к гипоксии, перенёсшая остановку системного кровообращения и получавшая сукцинатсодержащий препарат (n=70);
- интактные крысы с НУ к гипоксии (n=10);
- группа сравнения крыс с НУ к гипоксии,

перенёсшая остановку системного кровообращения и получавшая изотонический раствор натрия хлорида (n=70);

– опытная группа крыс с НУ к гипоксии, перенёсшая остановку системного кровообращения и получавшая сукцинатсодержащий препарат (n=70).

Для коррекции показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, а также доказательства ведущей роли свободнорадикальных процессов в патогенезе постгипоксических нарушений был выбран отечественный препарат цитофлавин с хорошо известным антигипоксическим и антиоксидантным эффектом. В 1 мл раствора для внутривенного введения содержатся: янтарная кислота — 100 мг, инозин — 20 мг, никотинамид — 10 мг, рибофлавина моноклеотид — 2 мг, вспомогательное вещество меглумин — 165 мг.

Раствор вводили в течение 10 сут ежедневно однократно внутривенно в хвостовые вены крыс при помощи инфузионного насоса в дозе 8,5 мг/100 г массы тела животного в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. При выборе режима дозирования руководствовались способом межвидового переноса доз с учётом взаимоотношения между массой и площадью поверхности тела человека и лабораторных животных, рекомендованных «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [19]. Использовали коэффициент пересчёта для крыс 5,9. Расчёт вели по содержанию основного действующего вещества препарата — янтарной кислоты. При массе тела крысы 200–220 г объём инфузии составлял 0,27–0,3 мл. Первое введение препарата производили сразу же после окончания реанимационных мероприятий.

Контрольным животным, прошедшим предварительный отбор по признаку «устойчивость к гипоксии», после перенесённой остановки кровообращения и реанимации в указанные сроки вводили 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Условия проведения. При проведении исследований соблюдали этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствовали нормативам, определённым в приказе Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Животных содержали в одинаковых условиях по 6–7 особей

в клетках при естественном освещении, температуре воздуха 20–22 °С, относительной влажности воздуха 55–65%, при свободном доступе к воде и комбикорму ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб»). Опыты начинали в 10:00. Непосредственно перед проведением экспериментов животных тщательно осматривали (оценивали состояние кожных покровов, неврологический статус), проводили термометрию и взвешивание.

Этическая экспертиза. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол от 04.02.2014).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений $M \pm \sigma$. Для установления различий между группами использовали непараметрические критерии Краскала–Уоллиса (H), Манна–Уитни (U) и Данна. Для выявления статистических связей между выраженностью признаков использовали непараметрический анализ с расчётом коэффициентов корреляции рангов по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. В 1-е сутки постреанимационного периода в условиях стрессового роста плазменной концентрации кортикостерона и альдостерона не произошло ожидаемого скачка содержания рецепторов ни в одной из опытных групп (табл. 1 и 2). У животных с высокой устойчивостью к гипоксии уровень ГР остался на контрольных цифрах, а МР показал тенденцию к снижению. Такая ситуация могла возникнуть в результате транзиторной активации карбонилирования белков, относительно компенсированной индукцией активности каталазы и пула восстановленного глутатиона, описанной нами ранее [20].

Расчёт коэффициентов корреляции по Спирмену выявил в этот период статистически значимые отрицательные корреляции между концентрацией кортикостерона и содержанием ГР ($R = -0,58$, $p = 0,0351$), концентрацией альдостерона и содержанием МР ($R = -0,67$, $p = 0,0267$), свидетельствующие об ослаблении гормон-рецепторного взаимодействия и ограничении трансдукции сигнала для регуляции контроля разворачивания адаптивного ответа [7].

В период 3–7-е сутки уровень рецепторов становился адекватным гормональному регуляторному сигналу, что соотносилось с однонаправленной динамикой содержания ГР и МР и гормонов. Однако, начиная с 14-х суток ис-

следования, уровень ГР стал статистически значимо выше контрольного и продолжал расти вплоть до окончания сроков исследования.

Концентрация кортикостерона при этом была достоверно ниже исходных показателей. Содержание МР соответствовало уровню альдостерона. Возможно, была недостаточной активность фермента 11HSD2, осуществляющего конверсию активного кортикостерона в неактивный метаболит [10], что обеспечивает увеличение пула кортикостерона в почечной ткани с активацией ГР и мобилизацией адаптивных механизмов, большинство из которых являются противовоспалительными [21].

В группе крыс НУ к гипоксии в первые 3 сут постреанимационного периода на фоне повышенной концентрации кортикостерона и альдостерона отмечено снижение уровня рецепторов, в большей степени ГР. Это может быть следствием более высокой, чем у ВУ крыс, интенсивности свободнорадикального окисления (и окислительной модификации белков, и липопероксидации), угнетения антиоксидантной защиты, описанной нами ранее [20].

С 5-х суток сопряжение уровня рецепторов и плазменной концентрации гормонов восстанавливалось: высокому уровню альдостерона соответствовало высокое содержание МР, а низкой концентрации кортикостерона — сниженное содержание ГР. Такая ситуация сохранялась до самого конца эксперимента.

Таким образом, у ВУ к гипоксии животных кратковременный период относительной функциональной несостоятельности гормон-рецепторного взаимодействия с ограничением возможности эффективной структурно-функциональной перестройки физиологических/метаболических систем для реализации комплекса реакций адаптации к изменившимся внутренним условиям приходился на 1-е сутки. Большая часть постреанимационного периода (начиная с 5-х суток) проходила при повышенной активности ГР и сниженной активности МР.

У животных с низкой устойчивостью к гипоксии подобное состояние длилось до окончания 3-х суток. Значительное превалирование содержания МР со статистически значимым превышением контрольных показателей при репрессии ГР зарегистрировано в ходе большей части постреанимационного периода.

Комбинированный сукцинатсодержащий препарат, обладая комплексом характеристик, благотворно влияющих на клеточный метаболизм и энергообразование [22], вызвал закономерную модификацию процессов свободнорадикального окисления в обеих группах

Таблица 1. Гормональный профиль плазмы крови крыс в восстановительном периоде после реанимации без коррекции и после коррекции сукцинатсодержащим препаратом, М±σ

Сутки	Группы	Кортикостерон, нмоль/л		Альдостерон, пг/мл	
		ВУ	НУ	ВУ	НУ
	интактные	186,76±27,83	196,90±29,11, p ₁ =0,8206	331,13±72,22	315,76±84,18, p ₁ =0,4494
1-е	сравнения	267,90±23,37, p=0,0002	232,35±54,62 p=0,0423, p ₁ =0,0413	401,23±76,52, p=0,0411	466,13±115,63, p=0,0023, p ₁ =0,0233
	коррекции	283,82±43,63, p=0,0005, p ₂ =0,4057	297,30±67,46, p=0,0015, p ₁ =0,4057, p ₂ =0,0587	399,27±76,14, p=0,0384, p ₂ =0,5450	436,18±108,21, p=0,0126, p ₁ =0,1508, p ₂ =0,1988
3-и	сравнения	162,92±23,57, p=0,0343	334,37±43,18, p=0,0002, p ₁ =0,0002	204,60±91,78, p=0,0111	453,26±83,05, p=0,0025, p ₁ =0,0003
	коррекции	203,07±34,67, p=0,1987, p ₂ =0,0156	166,94±33,11, p=0,0479, p ₁ =0,03431, p ₂ =0,0002	349,86±156,94, p=0,4493, p ₂ =0,0411	424,58±77,79, p=0,0101, p ₁ =0,0431, p ₂ =0,4497
5-е	сравнения	175,26±24,37, p=0,2736	154,23±29,10, p=0,0126, p ₁ =0,1509	189,06±40,42, p=0,0102	399,19±43,03, p=0,0032, p ₁ =0,0002
	коррекции	211,74±29,66, p=0,0477, p ₂ =0,0156	177,81±10,83, p=0,1124, p ₁ =0,0082, p ₂ =0,0424	334,76±71,57, p=0,2566, p ₂ =0,0012	345,37±56,25, p=0,3642, p ₁ =0,5967, p ₂ =0,0191
7-е	сравнения	185,46±28,65, p=0,8206	154,16±24,40, p=0,0126, p ₁ =0,0156	233,69±71,79, p=0,0193	395,60±65,87, p=0,0342, p ₁ =0,0007
	коррекции	191,14±29,72, p=0,8206, p ₂ =0,8154	176,79±29,84, p=0,1736, p ₁ =0,3258, p ₂ =0,1509	294,22±90,64, p=0,4053, p ₂ =0,1506	388,65±87,31, p=0,0587, p ₁ =0,0283, p ₂ =0,7623
14-е	сравнения	145,82±30,83, p=0,0041	127,75±27,44, p=0,0004, p ₁ =0,1988	269,80±78,07, p=0,0819	402,50±65,55, p=0,0101, p ₁ =0,0032
	коррекции	220,88±34,57, p=0,0413, p ₂ =0,0009	215,96±39,37, p=0,1509, p ₁ =0,8798, p ₂ =0,0008	327,12±94,66, p=0,2896, p ₂ =0,0818	337,94±56,27, p=0,4054, p ₁ =0,3253, p ₂ =0,0126
21-е	сравнения	129,50±26,02, p=0,0003	189,05±27,00, p=0,8206, p ₁ =0,0009	223,43±41,16, p=0,0032	466,82±95,92, p=0,0025, p ₁ =0,0005
	коррекции	205,75±26,89, p=0,1988, p ₂ =0,0003	188,33±37,18, p=0,8206, p ₁ =0,3257, p ₂ =0,8004	317,68±58,52, p=0,4055, p ₂ =0,0015	307,85±33,18, p=0,2897, p ₁ =0,7055, p ₂ =0,0032
35-е	сравнения	139,52±27,36, p=0,0009	223,36±28,79, p=0,0494, p ₁ =0,0002	308,43±29,25, p=0,8123	473,63±54,79, p=0,0036, p ₁ =0,0002
	коррекции	199,98±29,72, p=0,2265, p ₂ =0,0015	214,93±41,39, p=0,3643, p ₁ =0,6501, p ₂ =0,4963	323,36±31,39, p=0,3256, p ₂ =0,2899	321,14±65,99, p=0,5965, p ₁ =0,1736, p ₂ =0,0002

Примечание: p — вероятность нулевой гипотезы существования различий с контролем, критерии Краскела–Уоллиса и Данна; p₁ — различий между группами ВУ и НУ; p₂ — между группами с коррекцией и без коррекции, критерий Манна–Уитни; ВУ — высокоустойчивые к гипоксии; НУ — не устойчивые к гипоксии.

животных (рис. 1). У ВУ крыс это проявилось снижением интенсивности перекисного окисления липидов, у НУ особей — карбонильного стресса. Функциональным выражением этих изменений у НУ крыс стало восстановление регуляторных механизмов отрицательной обратной связи и смещение пика кортикостеронемии на 1-е сутки постреанимационного периода, что соответствует общепринятым представлениям о стрессовой активации гипоталамо-гипофи-

зарно-адреналовой системы (см. табл. 2). Безусловно, положительную роль в восстановлении объема циркулирующей крови и кровообращения в обеих группах животных сыграла тенденция к нормализации уровня альдостерона.

Другой значимый результат терапии — нормализация уровня МР у НУ животных на фоне оптимизации гормонального баланса. Этот эффект максимально проявился в позднем постгипоксическом периоде (см. табл. 2).

Таблица 2. Содержание кортикостероидных рецепторов в почках крыс с разной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде без коррекции и после коррекции сукцинатсодержащим препаратом, М±σ

Сутки	Группы	ГР, мкг/г белка		МР, нг/г белка	
		ВУ	НУ	ВУ	НУ
	интактные	22,92±4,36	26,51±4,09, p ₁ =0,0696	175,42±10,55	168,65±8,58, p ₁ =0,1508
1-е	сравнения	23,20±5,80, p=0,8206	19,67±5,82, p=0,0102, p ₁ =0,1987	148,32±11,32, p=0,0283	163,83±10,61, p=0,3258, p ₁ =0,0156
	коррекции	28,14±5,35, p=0,0432, p ₂ =0,0821	30,94±4,77, p=0,0493, p ₁ =0,2264, p ₂ =0,0015	198,73±15,17, p=0,0025, p ₂ =0,0002	205,46±13,30, p=0,0002, p ₁ =0,2567, p ₂ =0,0002
3-и	сравнения	17,78±4,10, p=0,0102	22,85±5,85, p=0,1306, p ₁ =0,0343	89,55±10,60, p<0,0001	165,18±10,98, p=0,5967, p ₁ =0,0002
	коррекции	26,37±8,13, p=0,4496, p ₂ =0,0126	27,56±8,16, p=0,9397, p ₁ =0,7054, p ₂ =0,1987	150,43±17,81, p=0,0019, p ₂ =0,0002	205,77±13,68, p=0,0002, p ₁ =0,0002, p ₂ =0,0191
5-е	сравнения	26,07±7,67, p=0,4497	21,39±5,15, p=0,0284, p ₁ =0,2568	119,21±10,44, p=0,0001	226,64±11,99, p<0,0001, p ₁ =0,0002
	коррекции	27,45±6,33, p=0,0587, p ₂ =0,4497	25,14±6,44, p=0,4452, p ₁ =0,3643, p ₂ =0,2568	145,48±12,74, p=0,0003, p ₂ =0,0002	210,57±11,14, p=0,0002, p ₁ =0,0002, p ₂ =0,0191
7-е	сравнения	22,32±5,84, p=0,4963	19,02±6,85, p=0,0191, p ₁ =0,4057	120,12±9,28, p=0,0001	216,99±12,48, p=0,0007, p ₁ =0,0002
	коррекции	25,52±7,51, p=0,5454, p ₂ =0,2568	27,81±8,70, p=0,6452, p ₁ =0,6502, p ₂ =0,0284	183,35±14,17, p=0,1735, p ₂ =0,0002	197,98±11,39, p=0,0002, p ₁ =0,0283, p ₂ =0,0041
14-е	сравнения	27,45±6,01, p=0,0412	20,86±5,79, p=0,0413, p ₁ =0,0233	154,27±11,09, p=0,0019	191,48±12,26, p=0,0012, p ₁ =0,0002
	коррекции	27,63±7,23, p=0,1502, p ₂ =0,9397	26,52±9,55, p=1,0000, p ₁ =0,7054, p ₂ =0,0254	172,42±12,40, p=0,6500, p ₂ =0,0041	207,61±13,30, p=0,0002, p ₁ =0,0002, p ₂ =0,0192
21-е	сравнения	29,61±6,90, p=0,0126	15,32±3,68, p=0,0003, p ₁ =0,0004	161,28±11,33, p=0,0191	199,75±15,58, p=0,0015, p ₁ =0,0003
	коррекции	24,13±6,90, p=0,9397, p ₂ =0,0233	28,55±8,98, p=0,7623, p ₁ =0,2568, p ₂ =0,0009	175,60±12,33, p=0,7623, p ₂ =0,0191	165,32±12,90, p=0,6501, p ₁ =0,0821, p ₂ =0,0007
35-е	сравнения	30,60±7,93, p=0,0156	24,03±5,26, p=0,1988, p ₁ =0,0494	171,80±10,80, p=0,4495	210,68±15,64, p=0,0086, p ₁ =0,0002
	коррекции	23,47±5,47, p=0,9271, p ₂ =0,0045	27,24±6,54, p=0,7054, p ₁ =0,1988, p ₂ =0,2798	167,66±10,54, p=0,1123, p ₂ =0,2899	160,63±11,92, p=0,1124, p ₁ =0,1988, p ₂ =0,0009

Примечание: p — вероятность нулевой гипотезы существования различий с контролем, критерии Краскела–Уоллиса и Данна; p₁ — различий между группами ВУ и НУ; p₂ — между группами с коррекцией и без коррекции, критерий Манна–Уитни; ГР — глюкокортикоидные рецепторы; МР — минералокортикоидные рецепторы; ВУ — высокоустойчивые к гипоксии; НУ — не устойчивые к гипоксии.

Обсуждение. Как уже было отмечено выше, в механизме развития прогрессирующей почечной дисфункции при ишемически-реперфузионных повреждениях ключевую роль играет усиление минералокортикоидного сигналинга [11], причём для реализации этого эффекта необходима патологическая среда в виде интенсификации окислительного стресса [12].

Альдостерон дозозависимо через МР-индуцированное увеличение образования митохондриями активных форм кислорода стимулирует образование цитозольных белков NLRP3, ASC, вовлечённых в активацию каспаз 1 и 5, провоспалительных интерлейкинов-1β и -18, вызывает повреждение тубулярного эпителия [23]. Блокада МР спиронолактоном до или даже после ишемии предотвращает острое функциональ-

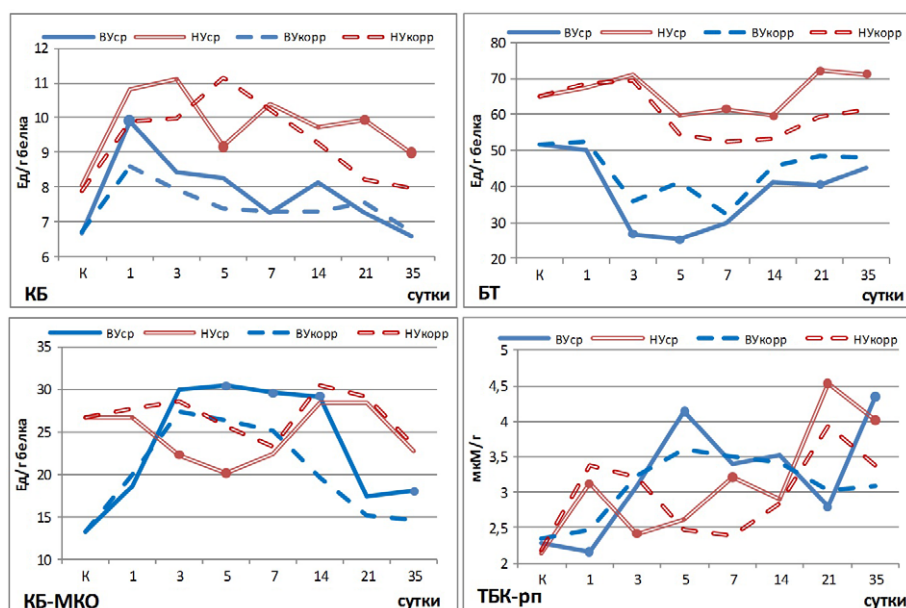


Рис. 1. Показатели свободнорадикального окисления в ткани почек крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода до и после коррекции сукцинатсодержащим препаратом. ВУср — группа сравнения крыс, высокоустойчивых (ВУ) к гипоксии, перенёсшая остановку системного кровообращения и получавшая изотонический раствор натрия хлорида; НУср — группа сравнения крыс, не устойчивых (НУ) к гипоксии, перенёсшая остановку системного кровообращения и получавшая изотонический раствор натрия хлорида; ВУкорр — опытная группа крыс с ВУ к гипоксии, перенёсшая остановку системного кровообращения и получавшая сукцинатсодержащий препарат; НУкорр — опытная группа крыс с НУ к гипоксии, перенёсшая остановку системного кровообращения и получавшая сукцинатсодержащий препарат; KB — карбонилированные белки; KB-МКО — металл-катализируемое окисление белков; БТ — битирозин; ТБК-рп — продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; круглым маркером • отмечена статистическая значимость различий при $p < 0,05$ в каждый контрольный отрезок времени между одноимёнными группами без коррекции и после коррекции, критерий Манна-Уитни

ное и структурное повреждение, вызванное ишемией-реперфузией, снижает окислительный стресс у реципиентов при почечной трансплантации. У крыс финеренон — нестероидный антагонист МР — способен предотвратить острое повреждение почек, вызванное ишемией-реперфузией, и прогрессирующее ухудшение функций и структуры почек [24].

Активация ГР подавляет воспалительную инфильтрацию, ослабляя передачу сигналов пути Р13К/АКТ, играющего важнейшую роль в регулировании адаптивного иммунного ответа [25]. Показано, что введение мышам дексаметазона перед эпизодом ишемии обеспечивает защиту от ишемически-реперфузионного повреждения, что проявляется в улучшении функций почек и снижении интенсивности патоморфологических нарушений [8]. Если комплекс «альдостерон-МР» в условиях окислительного стресса повреждает гломерулярные подоциты, вызывая нарушение клубочкового фильтра и протеинурию [26], то глюкокортикоиды, напротив, через ГР регулируют транскрипцию и трансрепрессию генов в подоцитах, которые влияют на их морфологические и цитоскелетные особенности, подвижность, апоп-

тоз и выживаемость, предотвращают утечку белка через мембрану гломерулярного барьера, влияя на синтез, транспорт и посттрансляционные модификации компонентов щелевой диафрагмы, межклеточных соединений подоцитов [27].

Среди разнообразных подходов к коррекции гипоксии пристальное внимание исследователей привлекает оптимизация цикла трикарбоновых кислот, физиологическое функционирование которого — важнейшее условие нормальной жизнедеятельности организма [15,22]. Циркуляторная гипоксия, прогрессивно нарастающая во время остановки системного кровообращения, вызывает нарушение энергетического баланса организма с присоединением тканевой гипоксии: вследствие снижения напряжения кислорода в митохондриях ингибируется активность НАД-оксидаз¹ цикла трикарбоновых кислот, угнетается сопряжённое с митохондриальным окислением фосфорилирование [4].

При гипоксии ФАД-зависимый² II ферментный ансамбль дыхательной цепи митохондрий

¹ НАД — никотинамидадениндинуклеотид.

² ФАД — флавинадениндинуклеотид.

угнетается позднее, чем НАД-зависимые оксидазы, поскольку окисление янтарной кислоты в дыхательной цепи цикла Кребса не зависит от НАД-зависимых ферментов. Это звено цикла трикарбоновых кислот может определённое время поддерживать энергопродукцию при наличии в митохондриях субстрата окисления — янтарной кислоты [2,4].

Однако при критических состояниях дефицит энергии становится невосполним никакими средствами компенсации, так как проблема гипоксии не может быть решена без поступления энергетического субстрата. И введение сукцината для нормального функционирования цикла Кребса при любом критическом состоянии может стать своеобразным «протезированием» энергетического дефицита [2]. Экзогенный сукцинат обходит I участок дыхательной цепи и поддерживает электронный транспорт II участка, обеспечивая как мембранный потенциал, так и синтез аденозинтрифосфата. Эта стратегия предлагает потенциальное будущее терапии метаболической декомпенсации, возникающей из-за митохондриальной дисфункции при гипоксии [28].

Снижение интенсивности свободнорадикальных процессов при введении комбинации инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, отмеченное выше, даёт возможность максимально проявиться протективным свойствам глюкокортикоидов, большинство которых обусловлено транспрессивной функцией ГР, заключающейся в подавлении генов воспалительного ответа и увеличении транскрипции компонентов противовоспалительных генов [21]. По этой причине дальнейшие нормализация или даже некоторое повышение уровня ГР, характерные для особей с исходно низкой резистентностью к гипоксии и сохранявшиеся в течение всего постреанимационного периода, можно расценивать как важный саногенетический фактор, способствующий более быстрому и полному восстановлению. Нормализация уровня МР у НУ животных на фоне оптимизации гормонального баланса — очень важный фактор полноценного восстановления функций и снижения риска развития поздних профибротических осложнений и функциональной недостаточности почек [29].

Таким образом, в ранние сроки реабилитационного периода отчётливое влияние сукцинатсодержащего препарата проявилось в восстановлении содержания кортикостероидных рецепторов и гормон-рецепторного взаимодействия. В позднем постреанимационном периоде это нашло отражение в снижении подавляюще-

го превалирования МР в группе НУ к гипоксии крыс и ГР у ВУ. Уменьшение дисбаланса между содержанием ГР и МР и восстановление их соотношения — одно из условий полноценного восстановления функций органа [30]. Общей чертой произошедших изменений было сближение значений исследованных показателей животных с разной устойчивостью к гипоксии. Следует подчеркнуть, что более выраженный положительный терапевтический эффект был достигнут у НУ к гипоксии крыс.

ВЫВОДЫ

1. Для низкоустойчивых к гипоксии крыс характерна высокая интенсивность свободнорадикального окисления в почках, проявляющаяся развитием карбонильного стресса, сопряжённая с редукцией глюкокортикоидных рецепторов в первые 3 сут постреанимационного периода (до 74%, $p < 0,01$) и значительным нарастанием к концу наблюдения концентрации минералокортикоидных рецепторов (до 134% от уровня контроля, $p < 0,001$). Повышение минералокортикоидного сигналинга на фоне высоких уровней альдостерона и значительной интенсивности окислительного стресса делает почку уязвимой к действию факторов ремоделирования и фиброза, ухудшая долгосрочный прогноз.

2. Высокую степень устойчивости к гипоксии отличает относительно низкая интенсивность свободнорадикального окисления, характеризующаяся преимущественно усилением липопероксидации в течение 35-суточного мониторинга и транзиторной активацией карбонилирования белков в 1-е сутки. В раннем восстановительном периоде это сопровождается снижением уровня в основном минералокортикоидных рецепторов (до 52%, $p < 0,001$), в позднем — существенным ростом концентрации глюкокортикоидных рецепторов (до 136%, $p < 0,05$).

3. Коррекция течения постреанимационного периода комбинацией инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота к концу эксперимента у не устойчивых к гипоксии животных вызывает нормализацию показателей окислительной модификации белков, сопряжённую с восстановлением механизмов отрицательной обратной связи, стабилизацией уровня глюкокортикоидных и снижением минералокортикоидных рецепторов до контрольных значений. У высокоустойчивых к гипоксии организмов на фоне коррекции происходят снижение активности липопероксидации и восстановление

уровня обоих видов рецепторов. Повышение глюкокортикоидного сигналинга — важный саногенетический механизм, способствующий реализации противовоспалительной функции глюкокортикоидов.

Участие авторов. Г.А.Б. и А.Ф.С. — сбор и обработка материалов; Г.А.Б. — анализ полученных данных, написание текста; Г.А.Д. — концепция и дизайн исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бридько В.И., Шмаков А.С., Журавлёв Д.Е. и др. Основные закономерности и исходы посттравматической болезни. *Университетская мед. Урала*. 2019; 5 (1): 25–27. [Brid'ko V.I., Shmakov A.S., Zhuravlev D.E. et al. The main patterns and outcomes of posttraumatic disease. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2019; 5 (1): 25–27. (In Russ.)]
2. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Новости хирургии*. 2018; 26 (2): 226–237. [Orlov Yu.P., Afanas'ev V.V. Hypoxia and hyperoxia in anesthesiologist-reanimatologist practice. The role of succinates in critical conditions. *Novosti Khirurgii*. 2018; 26 (2): 226–237. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2018.2.226.
3. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органических повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Медицина неотложных состояний*. 2020; 16 (1): 24–35. [Lysenko V.I. Oxidative stress as a non-specific factor of organ damage pathogenesis (review of literature and own data). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2020; 16 (1): 24–35. (In Russ.)] DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926.
4. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН. 2019; 215 с. [Luk'yanova L.D. *Signal'nye mekhanizmy gipoksii*. (Signaling mechanisms of hypoxia.) M.: RAN. 2019; 215 p. (In Russ.)]
5. Gangwar A., Paul S., Ahmad Y., Bhargava K. Competing trends of ROS and RNS-mediated protein modifications during hypoxia as an alternate mechanism of NO benefits. *Biochimie*. 2018; 148: 127–138. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.03.009.
6. Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Аглетдинов Э.Ф., Степанова Е.М. Соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков в плазме крови после системной аноксии у животных с разной устойчивостью к гипоксии. *Международ. науч.-исслед. ж.* 2016; 54 (12-1): 6–9. [Bayburina G.A., Nurgaleeva E.A., Agletdinov E.F., Stepanova E.M. The ratio between free radical oxidation of lipids and proteins in the blood plasma after systemic anoxia in animals with different resistance to hypoxia. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2016; 54 (12-1): 6–9. (In Russ.)] DOI: 10.18454/IRJ.2016.54.148.
7. Байбурина Г.А. Особенности динамики содержания кортикостероидных рецепторов в миокарде животных с разной устойчивостью к гипоксии в посттравматическом периоде. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (1): 40–46. [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. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-40.
8. Sun X., Kuang B., Dai Y. et al. Quantitative evaluation of dexamethasone treatment effects in renal ischemia-reperfusion injury using contrast enhanced ultrasonography in rats. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020; 76 (1): 99–110. DOI: 10.3233/CH-200842.
9. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Rev.* 2000; 21 (1): 55–89. DOI: 10.1210/edrv.21.1.0389.
10. Sztachman D., Czarzasta K., Cudnoch-Jedrzejewska A. et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018; 69 (6): 829–845. DOI: 10.26402/jpp.2018.6.01.
11. Blankenburg M., Fett A.-K., Eisenring S. et al. Patient characteristics and initiation of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease in routine clinical practice in the US: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 171. DOI: 10.1186/s12882-019-1348-4.
12. Ruhs S., Strätz N., Schlör K. et al. Modulation of transcriptional mineralocorticoid receptor activity by nitrosative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 53 (5): 1088–1100. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.028.
13. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Щёголев А.В. Метаболическая терапия при ишемическом инсульте. *Ж. им. Н.В. Склифосовского «Неотложная мед. помощь»*. 2018; 7 (1): 44–52. [Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Schegolev A.V. Metabolic therapy in patients with ischemic stroke. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2018; 7 (1): 44–52. (In Russ.)] DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-44-52.
14. Лазарев В.В., Гадомский И.В. Сукцинатсодержащие препараты в структуре терапевтических средств у больных в неотложных состояниях (обзор литературы). *Рос. вестн. детской хир., анестезиол. и реаниматол.* 2016; 6 (3): 111–116. [Lazarev V.V., Gadomsky I.V. Succinate containing preparations in the structure of therapeutic agents in patients in critical conditions. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 6 (3): 111–116. (In Russ.)] DOI: 10.30946/psaic279.
15. Черный В.И., Андропова И.А., Городник Г.А. и др. Роль сукцинатоксидазного окисления в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. *Медицина неотложных состояний*. 2019; (4): 107–117. [Cherny V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A. et al. The role of succinic acid oxidation in the intensive therapy of severe traumatic brain injury. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2019; (4): 107–117. (In Russ.)] DOI: 10.22141/2224-0586.4.99.2019.173942.
16. Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Шибкова Д.З., Башкатов С.А. Способ определения степени устойчивости к гипобарической гипоксии мелких лабораторных животных. Патент РФ на изобретение №2563059 от 20.09.2015. Бюлл. №26. [Bayburina G.A., Nurgaleeva E.A., Shibkova D.Z., Bashkatov S.A. Method for determining the degree of resistance to hypobaric hypoxia of small laboratory animals. Patent for invention RU No. 2563059 from 20.09.2015. Byull. No. 26. (In Russ.)]
17. Корпачёв В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и посттравматическом периоде.

ной болезни у крыс. *Патол. физиол. и эксперим. терап.* 1982; (3): 78–80. [Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel' L.Z. Modeling clinical death and postresuscitation disease in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 1982; (3): 78–80. (In Russ.)]

18. Дубинина Е.Е. *Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинко-биохимические аспекты.* СПб.: Медицинская пресса. 2006; 397 с. [Dubinina E.E. *Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty.* (Oxygen metabolism products in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical-biochemical aspects.) SPb.: Medicinskaya pressa. 2006; 397 p. (In Russ.)]

19. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К. 2012. <https://www.booksmed.com/farmakologiya/3225-rukovodstvo-po-provedeniyu-doklinicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyh-sredstv-mironov-an.html> (дата обращения: 29.09.2020). [*Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv.* (Guidelines for conducting preclinical studies of medicines.) Ed. by Mironov A.N., M.: Grif i K. 2012. <https://www.booksmed.com/farmakologiya/3225-rukovodstvo-po-provedeniyu-doklinicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyh-sredstv-mironov-an.html> (access date: 29.09.2020). (In Russ.)]

20. Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Самигуллина А.Ф., Аглетдинов Э.Ф. Влияние устойчивости к гипоксии на соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков в почках крыс в постреанимационном периоде. *Казанский мед. ж.* 2017; 98 (6): 949–954. [Bayburina G.A., Nurgaleeva E.A., Agletdinov E.F., Samigullina A.F. Effect of hypoxia tolerance on the relation between indicators of free radical oxidation of lipides and proteins in murine kidneys during the postresuscitation period. *Kazan Medical Journal.* 2017; 98 (6): 949–954. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-954.

21. Ingawale D.K., Mandlik S.K. New insights into the novel anti-inflammatory mode of action of glucocorticoids. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2020; 42 (2): 59–73. DOI: 10.1080/08923973.2020.1728765.

22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении

митохондриальных дисфункций. *Вестн. Смоленской гос. мед. академии.* 2020; 19 (1): 41–45. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivancova E.N. Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial dysfunctions *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii.* 2020; 19 (1): 41–45. (In Russ.)]

23. Ding W., Guo H., Xu C. et al. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated NLRP3 inflammasome activation contributes to aldosterone-induced renal tubular cells injury. *Oncotarget.* 2016; 7 (14): 17 479–17 491. DOI: 10.18632/oncotarget.8243.

24. Barrera-Chimal J., Girerd S., Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int.* 2019; 96 (2): 302–319. DOI: 10.1016/j.kint.2019.02.030.

25. Ghosh S., Choudhury S., Mukherjee S. et al. Fluo-xetine triggers selective apoptosis in inflammation-induced proliferating (Ki-67^{high}) thymocytes. *Immunol. Cell Biol.* 2019; 97 (5): 470–484. DOI: 10.1111/imcb.12227.

26. Zhang A. The roles of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy in aldosterone/mineralocorticoid receptor-induced podocyte injury. *Labor. Investig.* 2015; 95 (12): 1374–1386. DOI: 10.1038/labinvest.2015.118.

27. Hosseiniyan Khatibi S.M., Ardalan M., Abediazar S., Zununi Vahed S. The impact of steroids on the injured podocytes in nephrotic syndrome. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020; 196: 105490. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105490.

28. Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. *Патол. физиол. и эксперим. терап.* 2018; 62 (4): 36–40. [Kirova Yu.I., Germanova E.L. New aspects of the energy-tropic action of mexidol. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2018; 62 (4): 36–40. (In Russ.)] DOI: 10.25557/0031-2991.2018.04.36-40.

29. Moonen L., Geryl H., D'Haese P.C., Vervaeke B.A. Short-term dexamethasone treatment transiently, but not permanently, attenuates fibrosis after acute-to-chronic kidney injury. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 343. DOI: 10.1186/s12882-018-1151-7.

30. Lattenist L., Lechner S.M., Messaoudi S. et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone protects against acute kidney injury-mediated chronic kidney disease: role of oxidative stress. *Hypertension.* 2017; 69 (5): 870–878. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08526.