

УДК 612.217+612.285.1
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22698

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОРМОНА ДЕКСАМЕТАЗОНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ*

В.Г. Александров^{1,2}, Т.Н. Кокурина¹, Г.И. Рыбакова¹, Т.С. Туманова^{1,2},
Н.П. Александрова¹, Л.П. Филаретова¹

¹ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия;
²ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»,
г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: naleks54@yandex.ru

Известно, что общий адаптационный синдром характеризуется повышением уровня глюкокортикоидных гормонов (ГК) и изменением активности сердечно-сосудистой системы (ССС). Можно предположить, что ГК способны оказывать модулирующее действие на рефлекторные механизмы регуляции кровообращения.

Цель работы – изучить динамику действия синтетического ГК дексаметазона (ДМ) на параметры активности ССС и барорефлекса.

Материалы и методы. В острых экспериментах на крысах линии Вистар (n=18, масса 300–350 г), анестезированных уретаном (1800 мг/кг, в/б), производили прямую регистрацию давления в бедренной артерии, определяя среднее артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Барорефлекс тестировали путем внутривенного введения раствора фенилэфрина (ФЭ), который вызывал дозозависимое повышение АД и, как следствие, рефлекторное снижение ЧСС. Изменение силы барорефлекса оценивали по изменению коэффициента линейной регрессии (а) в уравнении прямой, аппроксимирующей зависимость между изменениями АД и ЧСС. Значения АД, ЧСС и а определяли до и после однократного введения ДМ (12 мг/кг, n=9) или физраствора (n=9). Для оценки достоверности полученных различий использовали метод ANOVA (p<0,05).

Результаты. После введения ДМ происходило достоверное увеличение АД, а величина ЧСС оставалась неизменной; усиливался гипертензивный эффект ФЭ. Через 120 мин после введения ДМ сила барорефлекса увеличивалась более чем в три раза по сравнению с фоновыми значениями. Эти результаты подтверждают известные данные о модулирующем действии ГК на адренэргические механизмы регуляции тонуса кровеносных сосудов. Вместе с тем они доказывают, что повышение системного уровня ГК может усиливать барорефлекс у взрослых нормотензивных животных, оказывая модулирующее действие на процессы рефлекторной регуляции ССС. Этот эффект может быть следствием действия ГК как на барорецепторы, так и на нейроны сосудодвигательного центра.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, сердечно-сосудистая система, нервная система, барорефлекс.

Введение. Важнейшим физиологическим механизмом, обеспечивающим адаптацию организма к действию экстремальных факторов, является общий адаптационный синдром (ОАС), характеризующийся в первую очередь активацией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. Развитие ОАС

сопровождается изменением активности висцеральных систем организма, в т.ч. кардиореспираторной системы. Установлено, что механизм развития ОАС связан с действием глюкокортикоидных гормонов, адаптивных гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоидные гормоны широко используются в медицинской практике, главным образом в связи с их противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Однако высокая терапевтическая ценность глюкокортикоид-

* Работа выполнена при поддержке программы ПРАН П.43 «Фундаментальные основы технологии физиологических адаптаций»: проект 0134-2018-0004.

ных гормонов сопровождается и нежелательными побочными реакциями, например, их выраженным ulcerогенным эффектом.

Глюкокортикоидные гормоны оказывают ярко выраженное действие на сердечно-сосудистую систему. Установлена их важная роль в контроле тонуса гладкой мускулатуры сосудов, которая состоит в усилении вазомоторных реакций на действие катехоламинов [1–4]. Ряд исследований на животных свидетельствует о том, что повышение уровня глюкокортикоидных гормонов на ранней стадии развития может быть причиной гипертонии во взрослом возрасте. Показано, что у крыс введение синтетических глюкокортикоидов в течение последней недели беременности приводит к повышенному кровяному давлению у потомства [5–7].

Вместе с тем известно, что введение синтетического глюкокортикоидного гормона дексаметазона в одной и той же дозе может оказывать как защитное – гастропротективное, так и повреждающее – проульцерогенное – влияние. При этом эффект зависит от продолжительности действия дексаметазона [8, 9].

Цель исследования. Изучение динамики действия дексаметазона на параметры активности сердечно-сосудистой системы и барорефлекторный механизм их регуляции.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на трахеостомированных крысах-самцах линии Вистар массой от 300 до 350 г, анестезированных уретаном в дозе 1800 мг/кг. Степень наркотизации животных контролировалась по выраженности корнеального и болевого рефлексов. Для поддержания постоянной температуры тела животного на уровне 36,7–37,2 °С использовался термоконтроллер ML295/R с обратной связью от ректального термодатчика.

При подготовке животного к эксперименту производилась катетеризация бедренной артерии и бедренной вены. К артериальному катетеру, заполненному раствором гепарина в концентрации 1500 ЕД/мл, подключался датчик давления, откалиброванный внешним манометром в мм рт. ст. Через венозный катетер вводились растворы дексаметазона (Kрка, Словения) и фенилэфрина.

Для регистрации артериального давления и частоты сердечных сокращений использовался аппаратно-программный комплекс PowerLab 3508 (ADInstruments, Австралия). Сигналы от датчика давления поступали на вход многоканального устройства сбора данных PowerLab 8/35, находящегося под управлением персонального компьютера. Сигналы обрабатывались в режиме реального времени с использованием программной части комплекса – пакета программ LabChart 7.0.

Для тестирования барорефлекса использовался фенилэфрин, который вводился внутривенно в двух дозах: 0,01 и 0,05 мг/кг. Введение фенилэфрина вызывало увеличение артериального давления и, как следствие, рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений. Дозозависимый эффект фенилэфрина проявлялся в увеличении среднего артериального давления на 25 ± 5 мм рт. ст. при введении фенилэфрина в дозе 0,01 мг/кг и на 55 ± 7 мм рт. ст. при введении фенилэфрина в дозе 0,05 мг/кг. Соответственно отмечалось рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений на 36 ± 4 и 77 ± 5 уд./мин.

Величины наблюдавшихся изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений использовались для оценки силы барорефлекса. Количественная оценка силы барорефлекса производилась путем вычисления с помощью программных средств величины коэффициента линейной регрессии в уравнении прямой, аппроксимирующей зависимость между величинами изменений частоты сердечных сокращений и артериального давления. Чем большие изменения частоты сердечных сокращений вызывает изменение артериального давления, тем больше абсолютная величина коэффициента линейной регрессии, отражающая силу барорефлекса. Фенилэфриновые тесты предъявлялись через каждые 30 мин до и после введения дексаметазона.

В процессе исследования были выполнены две серии экспериментов: контрольные эксперименты и эксперименты с внутривенным введением дексаметазона. Введение дексаметазона производилось сразу после записи фоновых параметров. Сравнения проводились между параметрами, зарегистрирован-

ными до (фон) и после введения дексаметазона. Гормон вводился однократно в дозе 12 мг/кг, так как исследование зависимости быстрого эффекта дексаметазона от дозы показало отсутствие влияния гормона на параметры сердечно-сосудистой системы при введении меньших доз. Контрольной группе животных вводился физиологический раствор.

Для статистической обработки данных был использован пакет MS Excel. С помощью опции «описательная статистика» рассчитывалась ошибка среднего и средняя величина регистрируемых параметров. Для оценки достоверности полученных различий использовался однофакторный дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН.

Результаты и обсуждение. Проведение контрольных серий экспериментов показало, что в данных экспериментальных условиях показатели, характеризующие состояние системы кровообращения, оставались стабильными в течение всего эксперимента, продолжительность которого составляла более 3 ч: величина среднего артериального давления равнялась 73 ± 3 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 373 ± 13 уд./мин.

Через 20 мин после введения дексаметазона наблюдалось достоверное повышение среднего артериального давления по сравнению с фоновой величиной ($p < 0,05$). Однако уже через 40 мин после введения гормона величина артериального давления снижалась до исходного, фоновового уровня (рис. 1, А). Достоверных изменений частоты сердечных сокращений после введения дексаметазона не обнаружено (рис. 1, Б).

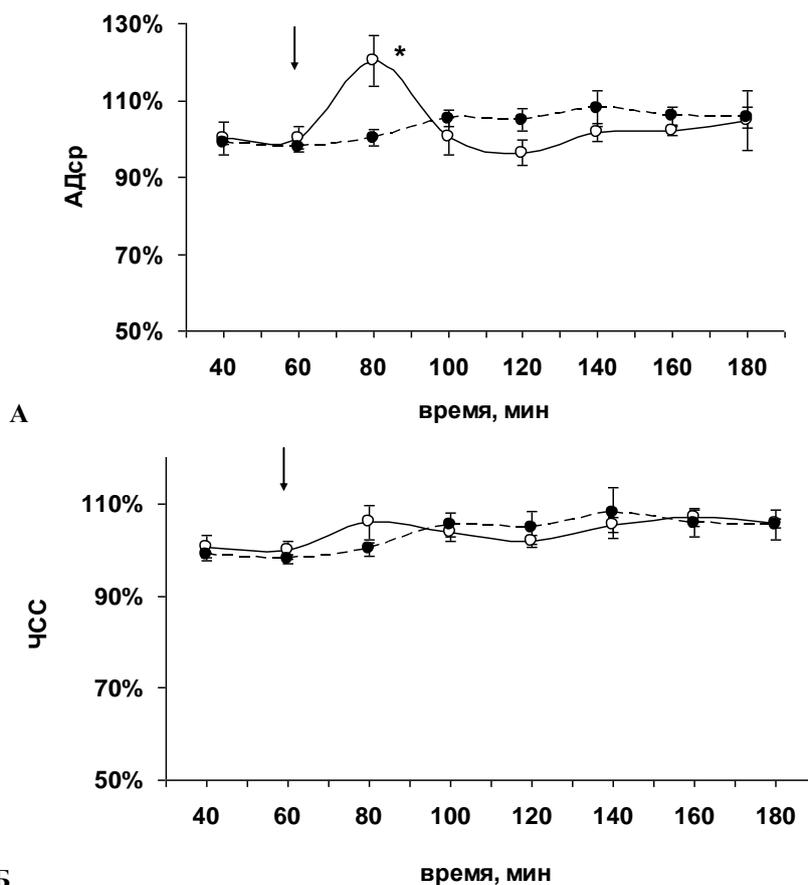
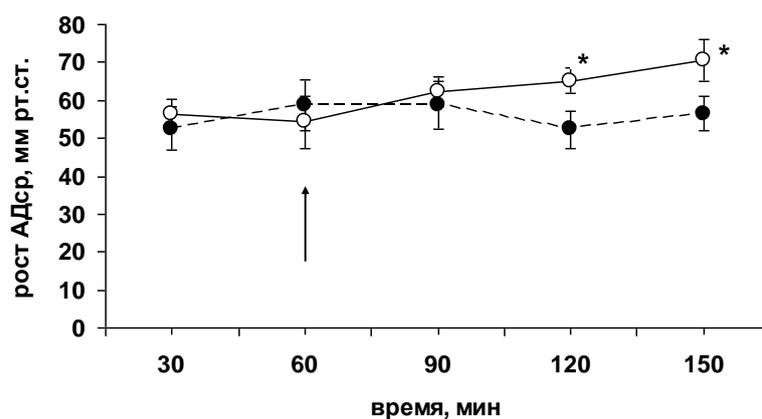
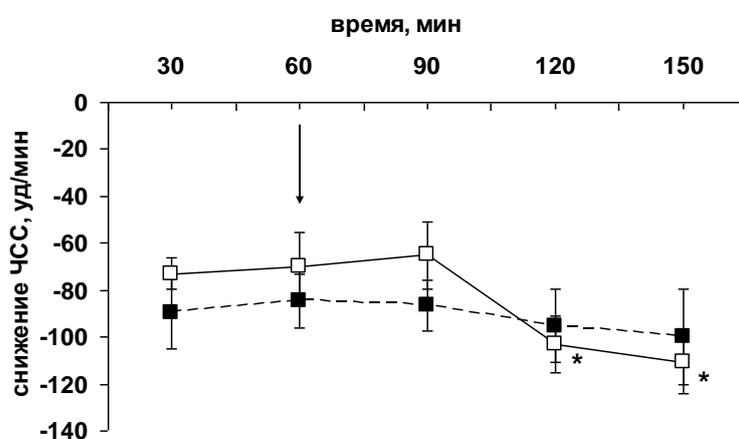


Рис. 1. Влияние внутривенного введения дексаметазона на среднее артериальное давление (А) и частоту сердечных сокращений (Б).

Примечание. По осям ординат – величина учитываемого параметра, выраженная в % к его величине на 60-й мин регистрации, непосредственно перед введением дексаметазона. По осям абсцисс – время от начала регистрации параметров. Стрелки – момент внутривенного введения дексаметазона; звездочки – достоверные изменения параметров после введения дексаметазона при $p < 0,05$



А



Б

Рис. 2. Влияние дексаметазона на изменения артериального давления (А)

и частоты сердечных сокращений (Б), вызванные внутривенным введением фенилэфрина (0,05 мг/кг).

Примечание. По осям ординат – величина параметра, по оси абсцисс – время от начала регистрации. Светлые значки – введение раствора дексаметазона, темные – введение физиологического раствора. Стрелки – момент внутривенного введения растворов; звездочки – достоверные изменения параметров при $p < 0,05$

Введение дексаметазона оказывало также краткосрочное влияние на результаты фенилэфриновых тестов (рис. 2, 3). Через 60 мин после введения дексаметазона гипертензивный эффект фенилэфрина усиливался: введение фенилэфрина вызывало больший подъем давления и, соответственно, в большей степени снижало ЧСС. Так, при введении фенилэфрина в дозе 0,05 мг/кг среднее артериальное давление возрастало на 65 ± 3 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений снижалась на 115 ± 5 уд./мин, тогда как до введения дексаметазона артериальное давление увеличивалось при введении фенилэфрина только на 50 ± 5 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений снижалась на 70 ± 8 уд./мин (рис. 2).

Построение линий аппроксимации, отражающих зависимость изменения частоты

сердечных сокращений от изменения величины артериального давления, показало, что после введения дексаметазона наблюдается изменение угла их наклона, он становится более крутым. Установлено достоверное увеличение абсолютной величины коэффициента линейной регрессии после введения дексаметазона (рис. 3), что указывает на усиление барорефлекса.

В настоящее время хорошо известно, что эффекты глюкокортикоидных гормонов имеют разное временное течение в зависимости от того, какой механизм они запускают. В данном исследовании изучался кратковременный эффект синтетического глюкокортикоидного гормона дексаметазона на сердечно-сосудистую систему. Результаты нашего исследования указывают на то, что внутри-

венное введение гормона вызывает подъем артериального давления, увеличение чувствительности сосудов к фенилэфрину и усиление барорефлекса.

Как известно, фенилэфрин активирует α -адренорецепторы периферических сосудов, что способствует их сужению и возрастанию артериального давления. Поэтому быстрое изменение чувствительности сосудов к фенилэфрину, которое наблюдалось в наших экспериментах, указывает на то, что дексаметазон, взаимодействуя с глюкокортикоидными рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, запускает процессы, модулирующие активность α -адренорецепторов. Это предположение подтверждается экспериментами, проведенными *in vitro*, в которых было показано, что дексаметазон оказывает быстрый усиливающий эффект на сокращение гладкомышечных клеток сосудов, вызванное действием норэпинефрина, причем этот эффект опосредован специфическими негеномными механизмами [10]. Показано также, что механизмами, опосредующими действие глюко-

кортикоидных гормонов на гладкомышечные клетки, могут быть увеличение количества α -адренорецепторов на клеточной мембране и влияние гормонов на процесс связывания α -адренорецептора с G-белком [11]. Логично предположить, что эффект увеличения артериального давления и чувствительности сосудов к фенилэфрину, которое наблюдалось в наших экспериментах через несколько минут после внутривенного введения дексаметазона, мог быть опосредован этими механизмами.

Способность глюкокортикоидных гормонов повышать чувствительность гладких мышц сосудов к катехоламинам, увеличивая тем самым артериальное давление, является в настоящее время хорошо известным фактом [1–4]. С этим свойством дексаметазона связано, в частности, его использование как противошокового препарата, позволяющего экстренно поднять артериальное давление. Значительно меньше известно о способности глюкокортикоидных гормонов влиять на рефлекторные механизмы регуляции артериального давления.

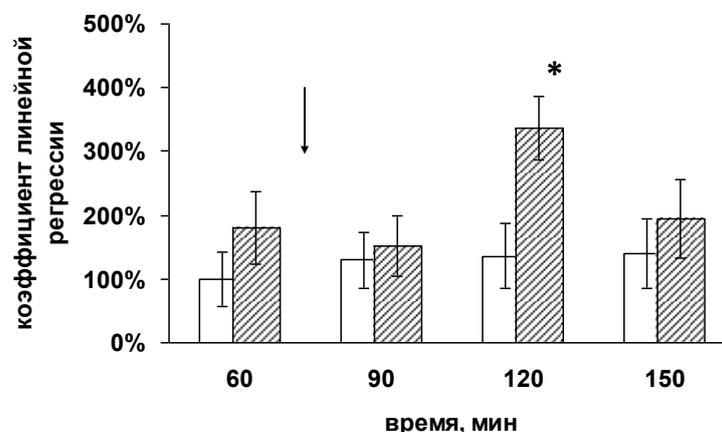


Рис. 3. Влияние дексаметазона на силу барорефлекса.

Примечание. По оси абсцисс – время от начала эксперимента; по оси ординат – величина коэффициента линейной регрессии, нормированная по отношению к 30-й мин эксперимента. Светлые столбики – контрольные эксперименты, заштрихованные – эксперименты с введением дексаметазона. Стрелка – момент введения дексаметазона или физиологического раствора. * – отличия достоверны при $p \leq 0,01$

Важным механизмом, противодействующим краткосрочным изменениям артериального давления, а по более поздним данным – играющим важную роль и в долгосрочном контроле артериального давления, является барорефлекс [12]. Увеличение артериального давления вызывает раздражение

барорецепторов, расположенных в рефлексогенных зонах дуги аорты и каротидного синуса. Импульсы, идущие от барорецепторов по афферентным адренергическим нервам, поступают в продолговатый мозг к ядру одиночного тракта (*nucleus tractus solitarii*) и ядру блуждающего нерва. Вследствие активации

преганглионарных нейронов, расположенных в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва, усиливается тормозное влияние этого нерва на частоту сердечных сокращений. Одновременно активируются вставочные ГАМК-ергические нейроны ядра одиночного тракта, оказывающие тормозные влияния на нейроны сосудодвигательного центра, вследствие чего снижается тонус симпатических кардиостимулирующих нервов и уменьшается частота сердечных сокращений [13, 14]. Таким образом, осуществляется стабилизация величины артериального давления по типу отрицательной обратной связи. Благодаря работе барорефлекса подъем артериального давления вызывает уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, что способствует снижению артериального давления.

Результаты наших экспериментов указывают на то, что повышение системного уровня глюкокортикоидных гормонов может изменять силу барорефлекса. Этот факт подтверждается результатами немногочисленных исследований других авторов, в которых показано смещение кривой барорефлекса, связывающей частоту сердечных сокращений с давлением, под действием дексаметазона в сторону более высокого давления, что указывает на ослабление барорефлекса [7, 15]. Однако эти исследования проводились на новорожденных животных, которым вводились глюкокортикоидные гормоны пренатально, на ранней стадии гестации. Кроме того, в одном из исследований животные были спон-

танно гипертензивными, что могло способствовать ослаблению барорефлекса. Результаты нашего исследования указывают на то, что у взрослых нормотензивных животных введение дексаметазона значительно усиливает барорефлекс. Мы предполагаем, что изменение силы барорефлекса может быть следствием влияния дексаметазона как на барорецепторы, так и на нейроны сосудодвигательного центра, так как глюкокортикоидные гормоны обладают способностью модулировать активность ГАМК-рецепторов, повышая их аффинность и усиливая ГАМК-опосредованное торможение в головном мозге [16, 17]. Модуляция активности ГАМК-рецепторов, расположенных на нейронах сосудодвигательного центра, способствует снижению симпатического драйва, поступающего к сердцу, и усилению барорефлекторной реакции на повышение артериального давления.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют предполагать участие глюкокортикоидных гормонов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Установлено, что введение дексаметазона вызывает кратковременный подъем величины среднего артериального давления, после которого следует стабилизация давления на прежнем уровне. Одновременно наблюдается усиление артериального барорефлекса, что, по всей вероятности, и способствует быстрой стабилизации артериального давления при краткосрочном эффекте дексаметазона.

Литература

1. *Rascher W., Dietz R., Schömig A., Burkart G., Gross F.* Reversal of corticosterone-induced supersensitivity of vascular smooth muscle to noradrenaline by arachidonic acid and prostacyclin. *Eur. J. Pharmacol.* 1980; 68 (3): 267–273.
2. *Duchatsch F., Constantino P.B., Herrera N.A., Fabrício M.F., Tardelli L.P., Martuscelli A.M., Dionísio T.J., Santos C.F., Amaral S.L.* Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2018; 12 (8): 605–613. DOI: 10.1016/j.jash.2018.06.004.
3. *Werumeus Buning J., van Faassen M., Brummelman P.* Effects of Hydrocortisone on the Regulation of Blood Pressure: Results From a Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (10): 3691–3699.
4. *Yang S., Zhang L.* Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2004; 2 (1): 1–12.
5. *O'Regan D., Kenyon C.J., Seckl J.R., Holmes M.C.* Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287 (5): E863–E870.
6. *Langley-Evans S.C., Welham S.J., Sherman R.C., Jackson A.A.* Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1996; 91 (5): 607–615.

7. Segar J.L., Roghair R.D., Segar E.M., Bailey M.C., Scholz T.D., Lamb F.S. Early gestation dexamethasone alters baroreflex and vascular responses in newborn lambs before hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291 (2): R481–R488.
8. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Bobryshev P., Takeuchi K. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J. of Pharmacological Sciences.* 2007; 104 (3): 195–201.
9. Подвигина Т.Т., Морозова О.Ю., Багаева Т.П., Филаретова Л.П. Эффект дексаметазона на образование эрозий в желудке, индуцированных действием идометацина, зависит от продолжительности действия гормона. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2009; 95 (7): 726–735.
10. Zhang T., Shi W.L., Tasker J.G., Zhou J.R., Peng Y.L., Miao C.Y., Yang Y.J., Jiang C.L. Dexamethasone induces rapid promotion of norepinephrine-mediated vascular smooth muscle cell contraction. *Mol. Med. Rep.* 2013; 7 (2): 549–554.
11. Haigh R.M., Jones C.T. Effect of glucocorticoids on α -adrenergic receptor binding in rat vascular smooth muscle. *J. Molecular Endocrinology.* 1990; 5: 41–48.
12. Lohmeier T.E., Ilescu R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. *Physiology (Bethesda).* 2015; 30 (2): 148–158. DOI: 10.1152/physiol.00035.2014.
13. Kubo T., Kihara M. Evidence for gamma-aminobutyric acid receptor-mediated modulation of the aortic baroreceptor reflex in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Neurosci. Lett.* 1988; 89 (2): 156–160.
14. Barron K.W., Pavelka S.M., Garrett K.M. Diazepam-sensitive GABA (A) receptors in the NTS participate in cardiovascular control. *Brain Res.* 1997; 773 (1–2): 53–60.
15. Roghair R.D., Volk K.A., Lamb F.S., Segar J.L. Impact of maternal dexamethasone on coronary PGE(2) production and prostaglandin-dependent coronary reactivity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 303 (5): R513–R519. DOI: 10.1152/ajpregu.00658.2.
16. Zell V., Hanesch U., Poisbeau P., Anton F., Darbon P. Plasma glucocorticoids differentially modulate phasic and tonic GABA inhibition during early postnatal development in rat spinal lamina II. *Neurosci Lett.* 2014; 578: 39–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.06.035.
17. Derbenev A.V., Smith B.N. Dexamethasone rapidly increases GABA release in the dorsal motor nucleus of the vagus via retrograde messenger-mediated enhancement of TRPV1 activity. *PLoS One.* 2013; 8 (7): 1–12.

EFFECTS OF SYNTHETIC GLUCOCORTICOID DEXAMETHONE HORMONE ON CARDIOVASCULAR SYSTEM OF ANESTHETIC RATS

V.G. Aleksandrov^{1,2}, T.N. Kukurina¹, G.I. Rybakova¹, T.S. Tumanova^{1,2},
N.P. Aleksandrova¹, L.P. Filaretova¹

¹*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;*

²*Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia*

e-mail: naleks54@yandex.ru

The general adaptation syndrome is characterized by an increase in the level of glucocorticoid (GC) hormones and changes in cardiovascular system activity (CVS). It can be assumed that GC can have modulating effects on the reflex mechanisms of circulatory regulation.

The aim of the paper is to study the effects of synthetic dexamethasone (DM) GC on the parameters of CVS activity and baroreflex.

Materials and Methods. In acute experiments on Wistar rats ($n=18$, 300–350 g) anesthetized with urethane (1800 mg/kg, i.p.), the authors directly recorded the pressure in the femoral artery, determined the mean blood pressure (BP) and cardiac rate (CR). Baroreflex was tested by intravenous administration of phenylephrine (PE) solution, which caused a dose-dependent BP increase and, as a result, a reflex CR decrease. The change in the baroreflex force was evaluated by the change in the linear regression coefficient (a) in the straight-line equation, approximating the relationship between BP and CR changes. BP and CR values were determined before and after a single DM (12 mg/kg, $n=9$) or saline ($n=9$) injection. To assess the integrity of the results obtained, the ANOVA method was used ($p<0.05$).

Results. After DM administration, a significant BP increase was observed, but the heart rate remained unchanged. PE hypertensive effect increased. 120 minutes after DM administration, the baroreflex force increased more than three times as compared with baseline values. These results confirm the well-known data on GC modulating effect on the adrenergic mechanisms of vascular tone regulation. At the same

time, they prove that an increase in GC systemic level can enhance the baroreflex in adult normotensive animals, and modulate the processes of CVS reflex regulation. This effect may be a consequence of GC action on both the baroreceptors and vasomotor center neurons.

Keywords: glucocorticoids, cardiovascular system, nervous system, baroreflex.

References

1. Rascher W., Dietz R., Schömig A., Burkart G., Gross F. Reversal of corticosterone-induced supersensitivity of vascular smooth muscle to noradrenaline by arachidonic acid and prostacyclin. *Eur. J. Pharmacol.* 1980; 68 (3): 267–273.
2. Duchatsch F., Constantino P.B., Herrera N.A., Fabrício M.F., Tardelli L.P., Martuscelli A.M., Dionisio T.J., Santos C.F., Amaral S.L. Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2018; 12 (8): 605–613. DOI: 10.1016/j.jash.2018.06.004.
3. Werumeus Buning J., van Faassen M., Brummelman P. Effects of Hydrocortisone on the Regulation of Blood Pressure: Results From a Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (10): 3691–3699.
4. Yang S., Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2004; 2 (1): 1–12.
5. O'Regan D., Kenyon C.J., Seckl J.R., Holmes M.C. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287 (5): E863–E870.
6. Langley-Evans S.C., Welham S.J., Sherman R.C., Jackson A.A. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin. Sci. (Lond.)* 1996; 91 (5): 607–615.
7. Segar J.L., Roghair R.D., Segar E.M., Bailey M.C., Scholz T.D., Lamb F.S. Early gestation dexamethasone alters baroreflex and vascular responses in newborn lambs before hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291 (2): R481–R488.
8. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Bobryshev P., Takeuchi K. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J. of Pharmacological Sciences.* 2007; 104 (3): 195–201.
9. Podvigina T.T., Morozova O.Yu., Bagaeva T.R., Filaretova L.P. Effekt deksametazona na obrazovanie eroziy v zheludke, indutsirovannykh deystviem idometatsina, zavisit ot prodolzhitel'nosti deystviya gormona [Dependence of dexamethasone effect on indomethacin-induced gastric erosion formation upon duration of the hormonal action]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2009; 95 (7): 726–735 (in Russian).
10. Zhang T., Shi W.L., Tasker J.G., Zhou J.R., Peng Y.L., Miao C.Y., Yang Y.J., Jiang C.L. Dexamethasone induces rapid promotion of norepinephrine-mediated vascular smooth muscle cell contraction. *Mol. Med. Rep.* 2013; 7 (2): 549–554.
11. Haigh R.M., Jones C.T. Effect of glucocorticoids on α -adrenergic receptor binding in rat vascular smooth muscle. *J. Molecular Endocrinology.* 1990; 5: 41–48.
12. Lohmeier T.E., Iliescu R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. *Physiology (Bethesda)*. 2015; 30 (2): 148–158. DOI: 10.1152/physiol.00035.2014.
13. Kubo T., Kihara M. Evidence for gamma-aminobutyric acid receptor-mediated modulation of the aortic baroreceptor reflex in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Neurosci Lett.* 1988; 89 (2): 156–160.
14. Barron K.W., Pavelka S.M., Garrett K.M. Diazepam-sensitive GABA (A) receptors in the NTS participate in cardiovascular control. *Brain Res.* 1997; 773 (1–2): 53–60.
15. Roghair R.D., Volk K.A., Lamb F.S., Segar J.L. Impact of maternal dexamethasone on coronary PGE(2) production and prostaglandin-dependent coronary reactivity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 303 (5): R513–R519. DOI: 10.1152/ajpregu.00658.2.
16. Zell V., Hanesch U., Poisbeau P., Anton F., Darbon P. Plasma glucocorticoids differentially modulate phasic and tonic GABA inhibition during early postnatal development in rat spinal lamina II. *Neurosci Lett.* 2014; 578: 39–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.06.035.
17. Derbenev A.V., Smith B.N. Dexamethasone rapidly increases GABA release in the dorsal motor nucleus of the vagus via retrograde messenger-mediated enhancement of TRPV1 activity. *PLoS One.* 2013; 8 (7): 1–12.