

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/LettersVJ2021-7-18

Обзор

Регуляция транспорта натрия в клетках собирательных трубок почки мышей с мутацией *Agouti yellow* (A^y)

Н.С. Логвиненко¹, Л.Е. Каткова¹, Е.И. Соленов^{1, 2, 3}, Г.С. Батурина^{1, 2}

Аннотация: Исследовали механизм минералокортикоидной регуляции и негеномный эффект альдостерона на транспорт натрия в главных клетках собирательных трубок кортикального отдела почек мышей с мутацией *Agouti yellow* (A^y), связанной с ожирением меланокортинового типа. Определение концентрации альдостерона в плазме крови, а также содержания мРНК минералокортикоидного рецептора и альфа1 субъединицы Na,K-АТФазы в клетках собирательных трубок кортикального отдела почек не выявило отличий у мышей линии *C57BL/6j-A^y/a* от уровня в конгенной линии *C57BL/6j*. В то же время содержание мРНК альфа субъединицы эпителиального натриевого канала в клетках собирательных трубок кортикального отдела почек оказалось ниже у *C57BL/6j-A^y/a*. У мышей *C57BL/6j-A^y/a* не обнаружено снижения проницаемости плазматической мембраны клеток собирательных трубок кортикального отдела почек для ионов натрия при остром воздействии альдостерона (10 нМ), в отличие от мышей конгенной линии *C57BL/6j*. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что мутация A^y может оказывать влияние на транспорт ионов натрия в клетках собирательных трубок кортикального отдела почек и, возможно, в клетках других типов. Эти данные делают актуальным изучение молекулярных механизмов эффектов мутации A^y на регуляцию почечной функции.

Ключевые слова: альдостерон; почка; транспорт натрия; негеномный эффект альдостерона; ожирение.

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-015-00147-а) и бюджетного финансирования по государственному заданию (проект № 0259-2021-0016).

Авторы выражают благодарность ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ИЦиГ СО РАН за предоставление животных.

Для цитирования: Логвиненко Н.С., Каткова Л.Е., Соленов Е.И., Батурина Г.С. Регуляция транспорта натрия в клетках собирательных трубок почки мышей с мутацией *Agouti yellow* (A^y). *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;7(3):124-129. DOI 10.18699/LettersVJ2021-7-18

Review

Sodium transport regulation in the kidney collecting duct cells in mice with the *Agouti yellow* (A^y) mutation

N.S. Logvinenko¹, L.E. Katkova¹, E.I. Solenov^{1, 2, 3}, G.S. Baturina^{1, 2}

Abstract: Effects of mutation *Agouti yellow* (A^y) linked with melanocortin type of obesity in mice on mineralocorticoid regulation mechanism and non-genomic effect of aldosterone on sodium transport were studied. Measurements of blood plasma aldosterone concentration and of expressions of mineralocorticoid receptor and alpha 1 subunit of Na,K-ATPase in cortical collecting ducts (CCD) of mice *C57BL/6j-A^y/a* and *C57BL/6j* as congenic strain did not reveal any difference. Study of expression of epithelial sodium channel alpha-subunit (ENaC) that takes a part in sodium transport in principal cells of CCD have shown decreased mRNA contents of these protein in mice *C57BL/6j-A^y/a*. In *C57BL/6j-A^y/a* mice, there was no decrease in the permeability of the CCD cell plasma membrane for sodium ions

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия


² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия

¹ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russia

 ninlo@bionet.nsc.ru, baturina@bionet.nsc.ru

 © Логвиненко Н.С., Каткова Л.Е., Соленов Е.И., Батурина Г.С., 2021

under acute exposure to aldosterone (10 nM), in contrast to mice of the *C57BL/6j* congenic line. Based on the results of the entire study, one can suppose that the *A^y* mutation may affect the transport of sodium ions in CCD cells and possibly in other types of cells. These findings make actual studies of molecular mechanisms of the effects of *A^y* mutation on the regulation of renal function.

Key words: aldosterone; kidney; sodium transport; non-genomic effect of aldosterone; obesity.

For citation: Logvinenko N.S., Katkova L.E., Solenov E.I., Baturina G.S. Sodium transport regulation in the kidney collecting duct cells in mice with the *Agouti yellow (A^y)* mutation. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;7(3):124-129. DOI 10.18699/LettersVJ2021-7-18 (in Russian)

Введение

Альдостерон является основным агонистом, активирующим минералокортикоидные рецепторы (МР), которые локализованы в дистальных сегментах нефронов и собирательных трубках почек, а также в кардиомиоцитах, сосудистом эпителии, мозге, адипоцитах и других тканях (Guo et al., 2008; Funder, 2013). Нами и другими исследователями показано, что альдостерон, помимо длительного геномного механизма действия через МР и регуляцию экспрессии эпителиального натриевого канала (ENaC) и Na,K-АТФазы, оказывает и быстрый негеномный эффект на транспорт ионов натрия в главных клетках кортикальных отделов собирательных трубок почки (CCD) (Wehling et al., 1996; Wehling, 2005; Логвиненко и др., 2006, 2008).

Известно, что ожирение часто сопровождается функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, почек, а также затрагивает минералокортикоидную регуляцию. Развитие ожирения сопряжено с изменениями в регуляции электролитного обмена организма и сопровождается увеличением уровня альдостерона в крови, повышенной экспрессией МР не только в почках, но и в сердце, сосудах, что может отражаться на водно-электролитном равновесии организма в целом (Sowers et al., 2009; Funder, 2010; Gomez-Sanchez, 2015).

Помимо диет-зависимого ожирения, существуют его наследственно обусловленные формы, среди которых наиболее часто встречается меланокортиновый тип. Он связан с мутациями, затрагивающими меланокортиновые рецепторы, которые снижают функцию меланокортиновой системы (Fan et al., 2000; Farooqi et al., 2003). Мыши гетерозиготные по мутации Агути–*Agouti yellow (A^y-мыши)* – широко распространенная генетическая модель животных с меланокортиновым типом ожирения. Исследования показали, что мыши *A^y* характеризуются повышенным уровнем в крови лептина, инсулина, глюкозы, а также сахарным диабетом 2-го типа во взрослом состоянии (Fan et al., 2000; Бажан и др., 2007). Однако основные молекулярные механизмы минералокортикоидной регуляции и, в частности, негеномных эффектов альдостерона на уровне клетки при этом типе генетически детерминированного ожирения остаются неизученными. Цель нашего исследования – определение содержания мРНК минералокортикоидных рецепторов, альфа субъединицы ENaC, альфа 1 субъединицы Na,K-АТФазы и быстрых негеномных эффектов альдостерона в клетках кортикального отдела собирательных трубок почки у мышей линии *A^y(C57BL/6j-A^y/a)* с генетически обусловленным меланокортиновым типом ожирения.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями межинститутской комиссии по биоэтике при Институте цитологии и генетики СО РАН. В экспериментах использовали ткани взрослых самцов (6–7 мес) мышей линии *C57BL/6j-A^y/a* и конгенного контроля *C57BL/6j* из конвенционального вивария ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI61914X0010). Исследуемые мыши содержались на стандартной диете и не подвергались экспериментальному развитию диетарного ожирения.

Измерение концентрации альдостерона в крови. Уровень альдостерона в плазме крови мышей линий *C57BL/6j-A^y/a* и *C57BL/6j* определяли иммуноферментным методом (Mouse Aldosterone (ALD) ELISA kit, Invitrogen) согласно инструкции производителя.

Метод ПЦР в режиме реального времени. Уровень мРНК минералокортикоидных рецепторов, альфа субъединицы эпителиального натриевого канала (α ENaC), альфа1 субъединицы Na,K-АТФазы (Na,K-АТФаза α 1) изучали в кортикальном отделе почки методом ПЦР в режиме реального времени. Сразу после извлечения ткань помещали в жидкий азот, затем хранили при -70°C . Тотальную РНК выделяли из замороженных тканей с помощью реагента TRIzol (Ambion, США) согласно протоколу производителя. Протокол обратной транскрипции описан нами ранее (Ivanova et al., 2013). Полимеразную цепную реакцию проводили на амплификаторе CFX96 real-time PCR (BioRad, США) с использованием «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии EVA Green» (Синтол, Россия) в объеме 25 мкл. Температурный профиль для ПЦР в режиме реального времени: 95°C 5 мин, 39 циклов 60°C 45 с, 80°C 5 с, 95°C 15 с. В качестве гена внутреннего контроля использовали бета актин. Данные анализировали с помощью пакета программ CFXQ13 Manager Software version 1.5 (Bio-Rad). Последовательности праймеров для ПЦР приведены в табл. 1. Специфичность амплификации фрагментов кДНК интересующих нас генов при проведении ПЦР анализа в режиме реального времени была подтверждена прямым секвенированием продуктов ПЦР по Сэнгеру в ЦКП «Геномика» Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Измерение внутриклеточной концентрации натрия в главных клетках кортикального отдела собирательных трубок почки. В работе использовали фрагменты кортикального отдела собирательной трубки почки (CCD), полученные методом микродиссекции, по методике, опубликованной в нашей предыдущей работе (Logvinenko et al., 2013). Внутриклеточную концентрацию натрия в главных клетках CCD измеряли с помощью непрерывной регистра-

Таблица 1. Последовательности специфических праймеров для проведения ПЦР в режиме реального времени

Ген	Последовательность		Литературный источник
	прямая	обратная	
<i>MP</i>	TTCGGAGAAAGAACTGTCCTG	CCCAGCTTCTTTGACTTTTCG	
<i>aENaC</i>	ACCCCGTGAGTCTCAACATC	CCTGGCGAGTGTAGGAAGAG	(Czogalla et al., 2016)
<i>β-актин</i>	CCACCGATCCACACAGAGTACTT	GACAGGATGCAGAAGGAGATTACTG	
<i>Na,K-ATФаза α1</i>	TTTCAGAACGCCTACCTAGAGC	TGGAGATAAGACCCACGAAGC	(Wang et al., 2015)

ции внутриклеточного флуоресцентного индикатора ионов натрия Sodium Green (Molecular probes, USA) при резком изменении содержания натрия в омывающей среде (146 и 14 мМ), как это нами описано ранее (Логвиненко и др., 2006). Гипонатриевую среду (14 мМ Na^+) готовили на основе PBS (137 мМ NaCl, 4.5 мМ Na_2HPO_4 , 2.7 мМ KCl, 1.5 мМ KH_2PO_4 , 0.5 мМ $MgCl_2$, 5.5 мМ глюкозы, 1.0 мМ $CaCl_2$), в котором часть натрия замещали 132 мМ n-methyl-D-glucamine (Merck, Germany). Альдостерон добавляли в омывающий раствор в концентрации 10 нМ, омывающий раствор сменялся в течение 100 мс. Изменения содержания внутриклеточного натрия выражали в относительных величинах флуоресценции внутриклеточного красителя Sodium Green (F/F₀). Флуоресценцию Sodium Green непрерывно регистрировали с помощью фоторегистратора на основе ФЭУ-72, установленного на флуоресцентном микроскопе Axiovert 40 CFL (комплект фильтров 09, Zeiss, Germany). Измерения производили с помощью USB осциллографа Актаком АСК-3102 с записью на компьютер. Начальные участки профилей величин относительной флуоресценции, отражающие процесс входа ионов натрия в клетку, аппроксимировали линейной функцией. В качестве числового параметра, отражающего скорость входа натрия в клетку использовали коэффициент регрессии линейной аппроксимации начального участка кривой флуоресценции.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Соответствие полученных значений флуоресценции нормальному распределению определяли с помощью программы Statistica 6.1 и теста Shapiro–Wilk.

Результаты и обсуждение

Из результатов измерения уровня мРНК *MP* в коре почек мышей *C57BL/6j* и *C57BL/6j-A^y/a* видно (рис. 1), что нет статистически значимых отличий этого показателя у линии *C57BL/6j-A^y/a* от уровня конгенной линии. Известно, что альдостерон и *MP* активно участвуют в регуляции различных систем организма, особенно в активности сердечно-сосудистой системы и функции почек (Zhang et al., 2007; Dorrance, 2014). При диетарном типе ожирения показано повышение активности *MP* рецепторов в этих тканях (Gomez-Sanchez, 2009; Sowers et al., 2009; Young, Rickard, 2015). Оно, по-видимому, обусловлено эффектом повышенной активности механизма минералокортикоидной регуляции. Однако у мышей мутация A^y , способствующая ожирению меланокортинового типа, не сопровождается существенным изменением в со-

держании мРНК минералокортикоидных рецепторов в коре почек. Альдостерон – наиболее активный регулятор механизма минералокортикоидной регуляции электролитного обмена организма, и уровень этого гормона в плазме крови у исследуемых линий мышей служит важным показателем ее функционального состояния. Измерение концентрации альдостерона в плазме крови, проведенное в настоящем исследовании, не выявило статистически значимых отклонений этого показателя у мышей с мутацией A^y (рис. 2).

Уровень альдостерона в крови мышей линии *C57BL/6j* хорошо совпадает с литературными данными, которые соответствуют нормальным животным без ожирения. При диетарном ожирении концентрация альдостерона может резко возрастать до 400 пг/мл и выше (Schäfer et al., 2013). Однако в нашем исследовании у мышей *C57BL/6j-A^y/a* достоверного повышения уровня альдостерона в крови не наблюдалось, что, возможно, объясняется отсутствием у них высококалорийной диеты.

Одним из основных по значимости альдостерон-зависимых белков, участвующих в реабсорбции натрия и секреции ионов калия в главных клетках CCD почек, является базолатерально расположенный натриевый насос, или Na,K-ATФаза. Na,K-ATФаза экспрессируется во всех живых клетках, обеспечивая разность электрических потенциалов на плазматической мембране клетки. У мышей *C57BL/6j-A^y/a* уровень мРНК альфа1 субъединицы Na,K-ATФазы не различается в коре почек мышей *C57BL/6j-A^y/a* и *C57BL/6j* (рис. 3).

Эпителиальный натриевый канал ENaC также является функционально значимым альдостерон-зависимым белком главных клеток кортикального отдела собирательных трубок, принимающим участие в реабсорбции натрия. Оценка его экспрессии важна в понимании особенностей регуляции транспорта натрия в почках мышей. Содержание мРНК альфа1 субъединицы ENaC в собирательных трубках почек у мышей *C57BL/6j-A^y/a* снижено (рис. 4). Можно предположить, что пониженная реабсорбция натрия почками, как возможное следствие сниженной экспрессии мРНК ENaC, способна временно уменьшать тяжесть и сдерживать развитие гипертензии при данном типе наследственного ожирения (Hall et al., 2019).

Интересно отметить отсутствие корреляции в содержании мРНК в коре почек генов альфа субъединицы ENaC и *MP* у животных линии *C57BL/6j-A^y/a* (см. рис. 1). Возможно, это связано с наследственно обусловленными особенностями участия минералокортикоидных рецепторов в долгосрочной геномной регуляции транспорта натрия. Более

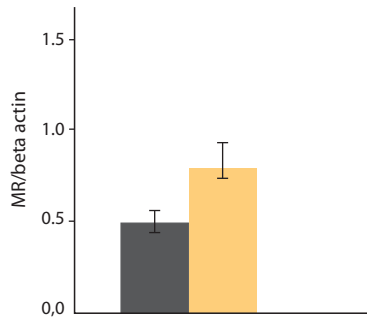


Рис. 1. Уровень мРНК минералокортикоидных рецепторов в коре почек мышей *C57Bl/6j* и *C57BL/6j-A^y/a*. Данные нормализованы на уровень мРНК гена домашнего хозяйства бета актина. Здесь и на рис. 2–4: черный столбец – мыши линии *C57Bl/6j*, желтый – *C57BL/6j-A^y/a*.

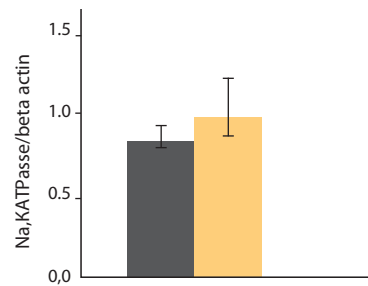


Рис. 3. Уровень мРНК альфа1 субъединицы Na,K-АТФазы в коре почек мышей *C57Bl/6j* и *C57BL/6j-A^y/a*

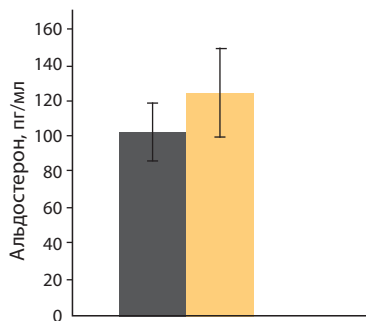


Рис. 2. Концентрация альдостерона в плазме крови (пг/мл) мышей *C57Bl/6j* и *C57BL/6j-A^y/a*

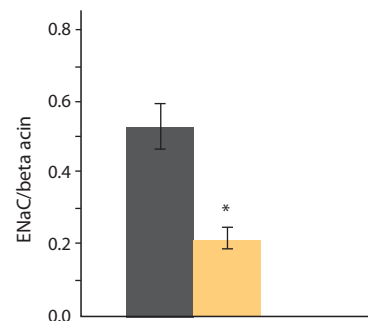


Рис. 4. Уровень мРНК альфа субъединицы ENaC в коре почек мышей *C57Bl/6j* и *C57BL/6j-A^y/a*. * $p < 0.05$

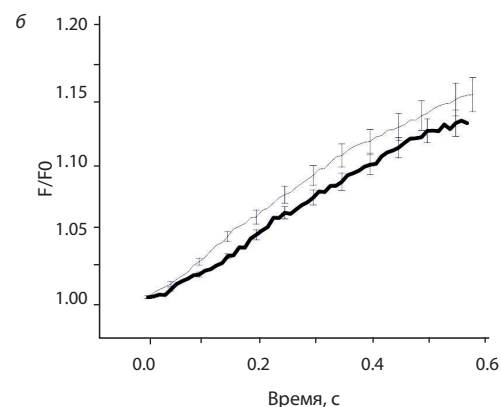
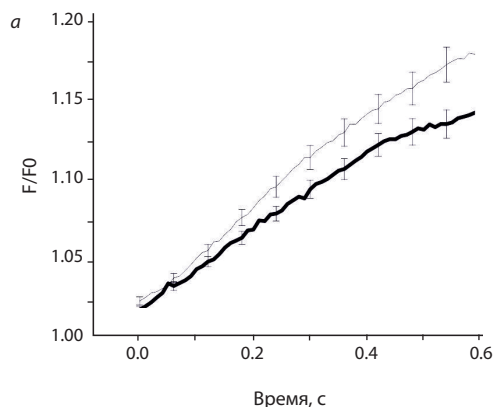


Рис. 5. Кинетика входа натрия в главные клетки CCD. Усредненные профили флуоресценции Sodium Green (F/F0) в главных клетках мышей *C57Bl/6j* (а) и *C57BL/6j-A^y/a* (б) при резком повышении содержания натрия в омывающей среде с 14 до 146 мМ ($n = 30$). Серая линия – контроль, черная – альдостерон (10 нМ)

низкий уровень мРНК альфа субъединицы ENaC в главных клетках собирательных трубок почек у мышей с мутацией *A^y* также может указывать на возможные особенности молекулярных механизмов транспорта ионов натрия в клетках почек у животных этого генотипа.

Как было показано в ряде исследований, в основе большинства патологических изменений почек при ожирении лежат негеномные механизмы действия альдостерона (Cunningham, 2002; Sowers et al., 2009; Declèves, Sharma, 2015). В этой связи нами исследован быстрый, не связанный с

Таблица 2. Коэффициент линейной регрессии начального участка кривой флуоресценции Sodium Green ($(F/F_0)^{-1}$) в главных клетках CCD мышей *C57Bl6/6j* и *C57Bl6/6j-A^y/a* при изменении уровня натрия в омывающей среде от 14 до 146 мМ. Влияние альдостерона (10 нМ)

Контроль, n = 30		Альдостерон, n = 30	
<i>C57Bl/6j</i>	<i>C57Bl/6j-A^y/a</i>	<i>C57Bl/6j</i>	<i>C57Bl/6j-A^y/a</i>
0.32 ± 0.03 (30)	0.30 ± 0.041 (30)	0.25 ± 0.026* (30)	0.26 ± 0.035 (30)

* $p < 0.05$ – достоверное различие в присутствии альдостерона по сравнению с соответствующим контролем

регуляцией экспрессии генов эффект альдостерона на кинетику транспорта натрия в главных клетках CCD почек изучаемых линий мышей. Для этого мы использовали метод флуоресцентной микроскопии с помощью непрерывной регистрации флуоресценции красителя Sodium Green при резком изменении содержания натрия в омывающей среде (14–146 мМ NaCl) (Логвиненко и др., 2006).

На рис. 5 представлены усредненные профили ($n = 30$) флуоресценции, отражающие внутриклеточный уровень ионов натрия в главных клетках CCD почек в ответ на резкое повышение содержания натрия в омывающей среде. Согласно полученным результатам, клетки CCD мышей линий *C57Bl/6j-A^y/a* и *C57Bl/6j* обладают близкими значениями скорости входа натрия, но при этом у мышей *C57Bl/6j-A^y/a* отсутствует быстрый негеномный эффект альдостерона, выражающийся в снижении проницаемости клеток CCD для ионов натрия под действием гормона, как это было показано нами ранее (Логвиненко и др., 2006) и что подтверждается настоящим исследованием (см. рис. 5, табл. 2).

Величина начальной скорости входа ионов натрия в главные клетки собирательных трубок почки мышей *C57Bl/6j* в условиях созданного градиента концентрации близка по значению к данным, опубликованными нами ранее (Логвиненко и др., 2019). Из представленных данных (см. табл. 2) видно, что скорость роста внутриклеточного уровня натрия у мышей с мутацией A^y в присутствии альдостерона (10 нМ) близка к таковой для интактных мышей и животных конгенной линии *C57Bl/6j* в присутствии альдостерона.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе показано, что для мышей с генетической предрасположенностью к меланокортиновому типу ожирения характерно отсутствие существенных различий по сравнению с конгенной линией *C57Bl/6j* в уровне мРНК MR и альфа1 субъединицы Na,K-АТФазы в почках и подавление негеномного эффекта альдостерона на проницаемость главных клеток CCD для ионов натрия. Ранее нами была показана важная роль эпителиального натриевого канала в реализации этого эффекта альдостерона (Logvinenko et al., 2013, 2016). Более низкий уровень мРНК альфа субъединицы ENaC в почках мышей с мутацией A^y может свидетельствовать о возможном участии этого канала в молекулярном механизме негеномного эффекта альдостерона на транспорт натрия в клетках почки. Нами впервые

получены данные, свидетельствующие о генетически детерминированных особенностях механизма минералокортикоидной регуляции электролитного обмена у мышей *C57Bl/6j-A^y/a*, что имеет значение для понимания наследственно обусловленных различий молекулярных механизмов развития почечных и сердечных патологий при меланокортиновом типе ожирения.

Список литературы / References

- Бажан Н.М., Макарова Е.Н., Шевченко А.Ю., Яковлева Т.В. Повторяющийся эмоциональный стресс препятствует развитию меланокортинового ожирения и диабета 2-го типа у мышей с мутацией *Agouti yellow*. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2007;93(11):1237-1244.
- [Bahzan N.M., Makarova E.N., Shevchenko A.Yu., Yakovleva T. Repeating of emotional stress prevents development of melanocortin obesity and type 2 diabetes in the mice with the *Agouti yellow* mutation. *Russian J Physiol*. 2007;93(11):1237-1244. (in Russian)]
- Логвиненко Н.С., Соленов Е.И., Иванова Л.Н. Быстрый негеномный эффект альдостерона на внутриклеточную концентрацию натрия в дистальном сегменте нефрона крысы. *Доклады Академии наук*. 2006;406(2):252-255.
- [Logvinenko N.S., Solenov E.I., Ivanova L.N. A rapid nongenomic effect of aldosterone on intracellular sodium concentration in the distal nephron segment of the rat. *Doklady Biochemistry Biophysics*. 2006;406(1):7-10.]
- Логвиненко Н.С., Соленов Е.И., Иванова Л.Н. Влияние альдостерона на кинетику внутриклеточного натрия в кортикальном отделе собирательной трубки почки крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;146(8):157-161.
- [Logvinenko N.S., Solenov E.I., Ivanova L.N. Effect of aldosterone on kinetics of intracellular sodium in cortical portion of collecting ducts in rat kidney. *Bulletin Experimental Biol Medicine*. 2008;146(8):157-161. (in Russian)]
- Логвиненко Н.С., Каткова Л.Е., Батурина Г.С., Соленов Е.И., Иванова Л.Н. Видовые особенности негеномной реакции главных клеток собирательных трубок почки крыс и мышей на альдостерон. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(2):191-197. DOI 10.1134/S0869813919020067.
- [Logvinenko N.S., Katkova L.E., Baturina G.S., Solenov E.I., Ivanova L.N. Species differences of aldosterone nongenomic effects on rat and mouse principal cell of kidney cortical collecting tubules. *Russian J Physiol*. 2019;105(2):191-197. (in Russian)]
- Cunningham M.L. A mouse is not a rat is not a human: species differences. *Exist. Toxicol Sci*. 2002;70(2):157-158. DOI 10.1093/toxsci/70.2.157.
- Czogalla J., Vohra T., Penton D., Kirschmann M., Craigie E., Loffing J. The mineralocorticoid receptor (MR) regulates ENaC but not NCC in mice with random MR deletion. *Pflugers Arch*. 2016;468(5):849-858. DOI 10.1007/s00424-016-1798-5.
- Declèves A.E., Sharma K. Obesity and kidney disease: differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):28-36. DOI 10.1097/MNH.0000000000000087.

- Dorrance A.M. Interfering with mineralocorticoid receptor activation: the past, present, and future. *F1000Prime Rep.* 2014;6:61. DOI 10.12703/P6-61.
- Fan W., Dinulescu D.M., Butler A.A., Zhou J., Marks D.L., Cone R.D. The central melanocortin system can directly regulate serum insulin levels. *Endocrinol.* 2000;141(9):3072-3079. DOI 10.1210/endo.141.9.7665.
- Farooqi I.S., Keogh J.M., Yeo G.S., Lank E.J., Cheetham T., O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1085-1095. DOI 10.1056/NEJMoa022050.
- Funder J.W. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinol.* 2010;151(11):5098-5102. DOI 10.1210/en.2010-0465.
- Funder J.W. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine. *Integr Blood Press Contro.* 2013;6:129-138. DOI 10.2147/IBPC.S13783.
- Gomez-Sanchez C.E. Glucocorticoid production and regulation in thymus: of mice and birds. *Endocrinol.* 2009;150(9):3977-3979. DOI 10.1210/en.2009-0615.
- Gomez-Sanchez C.E. What is the role of the adipocyte mineralocorticoid receptor in the metabolic syndrome? *Hypertension.* 2015;66(1):17-19. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05148.
- Guo C., Ricchiuti V., Lian B.Q., Yao T.M., Coutinho P., Romero J.R., Li J., Williams G.H., Adler G.K. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation.* 2008;117(17):2253-2261. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748640.
- Hall J.E., Carmo J.M., Silva A.A., Wang J., Hall M.E., Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(6):367-385. DOI 10.1038/s41581-019-0145-4.
- Ivanova L.N., Babina A.V., Baturina G.S., Katkova L.E. Effect of vasopressin on the expression of genes for key enzymes of hyaluronan turnover in Wistar Albino Glaxo and Brattleboro rat kidneys. *Exp Physiol.* 2013;98(11):1608-1619. DOI 10.1113/expphysiol.2013.073163.
- Logvinenko N.S., Solenov E.I., Ivanova L.N. Role of epithelial sodium channel in the realization of homeostatic effects of aldosterone on the volume of principal cells of cortical collecting ducts in rats after hypoosmotic stress. *Bull Exp Biol Med.* 2013;155(5):615-617. DOI 10.1007/s10517-013-2208-z.
- Logvinenko N.S., Gerbek Y.E., Solenov E.I., Ivanova L.N. Fast nongenomic effect of Aldosterone on the volume of principal cells in collecting tube and genetic heterogeneity of epithelial sodium channel in the postnatal ontogenesis of the rat kidney. *Bull Exp Biol Med.* 2016;160(5):691-694. DOI 10.1007/s10517-016-3251-3.
- Schäfer N., Lohmann C., Winnik S., van Tits L.J., Miranda M.X., Vergopoulos A., Ruschitzka F., Nussberger J., Berger S., Lüscher T.F., Verrey F., Matter C.M. Endothelial mineralocorticoid receptor activation mediates endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3515-3524. DOI 10.1093/eurheartj/ehd095.
- Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Ann Intern Med.* 2009;150(11):776-783. DOI 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00005.
- Wang F., Cai B., Li K.C., Hu X.Y., Lu Y.J., Wang Q., Bao L., Zhang X. FXD2, a γ subunit of Na⁺,K⁺-ATPase, maintains persistent mechanical allodynia induced by inflammation. *Cell Res.* 2015;25(3):318-334. DOI 10.1038/cr.2015.12.
- Wehling M. Effects of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on intracellular electrolytes. *Heart Fail Rev.* 2005;10(1):39-46. DOI 10.1007/s10741-005-2347-z.
- Wehling M., Bauer M.M., Ulsenheimer A., Schneider M., Neylon C.B., Christ M. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular pH in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;223(1):181-186. DOI 10.1006/bbrc.1996.0866.
- Young M.J., Rickard A.J. Mineralocorticoid receptors in the heart: lessons from cell-selective transgenic animals. *J Endocrinol.* 2015; 224(1): R1-13. DOI 10.1530/JOE-14-0471.
- Zhang W., Xia X., Reisenauer M., Rieg T., Lang F., Kuhl D., Vallon V., Kone B.C. Aldosterone-induced Sgk1 relieves Dot1a-Af9-mediated transcriptional repression of epithelial Na⁺ channel alpha. *J Clin Invest.* 2007;117(3):773-783. DOI 10.1172/JCI29850.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Поступила в редакцию 12.08.2021. После рецензирования 08.09.2021. Принята к публикации 10.09.2021.