

## УЧАСТИЕ НАТРИЙ-КАЛИЕВОЙ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТАЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можаяева И.В.

*Институт биомедицинских исследований - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: patbiochem@mail.ru*

В обзоре литературы представлен анализ данных о механизмах функционирования натриевой помпы в нефроне и гормональных регуляторах активности фермента, в том числе о ферментативных катализаторах. Изучение механизмов регуляции метаболических процессов может способствовать разработке новых стратегий лечения различных патологических состояний. Среди этих функциональных белков  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-аза отвечает за регуляцию гидроионного гомеостаза и передачу сигналов. Транспорт ионов в разных отделах нефрона опосредован транспортерами натрия, для которых характерна четкая топографическая выраженность. В олигомерной молекуле  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы  $\alpha$ -субъединица включает 10 трансмембранных доменов и выполняет каталитическую функцию. Сигнальная функция  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы осуществляется специальными механизмами и при ее взаимодействии с молекулярным окружением в липидных микродоменах, включая рафты и кавеолы. Анализ литературных данных показал важную роль  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы, наряду с ее взаимодействием с кавеолином-1, в регуляции внутриклеточного транспорта холестерина. Кроме того, указаны реципрокные взаимодействия фермента и холестерина. На состояние активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы влияют гипоксия, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов (ПОЛ), повышенная концентрация холестерина и вязкость цитоплазматической мембраны. Экологические загрязнители, в том числе тяжелые металлы, оказывают значительное влияние на активность фермента в нефроне, гепатоцитах и кардиомиоцитах. Вместе с тем  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-аза, находясь в состоянии функциональной активности, препятствует накоплению активных форм кислорода в нейрональной клетке. В противоположность этому угнетение энзима может создавать условия для окислительного стресса. Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о важной роли  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы в регуляции метаболических процессов.

Ключевые слова:  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-аза, Na-транспортеры, кавеолин, холестерин, перекисное окисление липидов, тяжелые металлы.

## PARTICIPATION OF SODIUM POTASSIUM ADENOSINE TRIFOSPHATASE IN THE REGULATION OF HOMEOSTASIS

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V.

*Institute for Biomedical Research - branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Vladikavkaz, e-mail: patbiochem@mail.ru*

The literature review presents an analysis of data on the mechanisms of functioning of the sodium pump in the nephron and hormonal regulators of enzyme activity, including enzyme catalysts. The study of the mechanisms of regulation of metabolic processes can contribute to the development of new strategies for the treatment of various pathological conditions. Among these functional proteins,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase is responsible for the regulation of hydroionic homeostasis and signaling. The transport of ions in different parts of the nephron is mediated by sodium transporters, which are characterized by a clear topographic expression. In the oligomeric  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase molecule, the  $\alpha$ -subunit includes 10 transmembrane domains and performs a catalytic function. The signaling function of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase is carried out by special mechanisms and during its interaction with the molecular environment in lipid microdomains, including rafts and caveolae. An analysis of the literature data showed the important role of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase, along with its interaction with caveolin-1, in the regulation of intracellular cholesterol transport. In addition, reciprocal interactions between the enzyme and cholesterol are indicated. The state of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase activity is affected by hypoxia, reactive oxygen species, lipid peroxidation (LPO), increased cholesterol concentration, and viscosity of the cytoplasmic membrane. Environmental pollutants, including heavy metals, have a significant effect on the activity of the enzyme in the nephron, hepatocytes, and cardiomyocytes. At the same time,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase, being in a state of functional activity, prevents the accumulation of reactive oxygen species in the neuronal cell. In contrast, enzyme inhibition can create the conditions for oxidative stress. Thus, the data available in the literature indicate the important role of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase in the regulation of metabolic processes.

Keywords: Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase, Na-transporters, caveolin, cholesterol, lipid peroxidation, heavy metals.

В последние годы современная биомедицинская наука уделяет особое внимание изучению молекулярных механизмов регуляции гомеостаза внутренней среды организма, необходимого для нормальной жизнедеятельности. Примечательно, что появляется все больше доказательств, подтверждающих роль функциональных белков, учитывая их клеточную локализацию и характеристики молекулярного окружения. Понимание клеточно-молекулярных механизмов регуляции может служить основой для разработки новых стратегий коррекции различных патологических состояний. Одним из таких важных функциональных белков является Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-аза, которая ответственна за асимметрию ионов натрия и калия на мембране клеток, за регуляцию гидроионного гомеостаза и передачу сигналов.

На основании вышеизложенного целью исследования является анализ данных литературы о роли Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы в регуляции гидроионного гомеостаза, выполнении сигнальной функции и участии регуляторных механизмов в экспрессии субъединичных структур и формировании функционального олигомерного натрий-транспортирующего фермента.

Используемые в обзоре методологические подходы в плане реализации поставленной цели основываются на изучении достаточного количества источников литературы. В ходе анализа литературных данных использован критический подход к изучаемым работам, их соответствие адекватности статистическим методам и разная научная платформа подходов к анализу обсуждаемой проблемы.

Реабсорбция ионов, в том числе натрия, в разных отделах нефрона опосредована переносчиками натрия [1; 2]. Каждый транспортер характеризуется четким топографическим выражением: котранспортер Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> – (NKCC2) располагается в толстом отделе восходящего колена петли Генле; Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-котранспортер (NCC), эпителиальный натриевый канал (ENaC) и обменник Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE-изоформа 1) [3; 4]. Интересно, что хотя аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый обменник Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы присутствует во всех сегментах нефрона, наиболее часто он встречается в проксимальных канальцах, толстом отделе восходящего колена петли Генле, дистальных канальцах и медуллярных собирательных трубках [5]. Молекула олигомерной Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы состоит из двух субъединиц, α и β, в соотношении 1:1 [6]. Существует 4 изоформы α-субъединицы (α1 - α4), 3 изоформы β-субъединицы и семь белков семейства фенилаланин-Х-тирозин-аспартат (FX<sub>Y</sub>D). Это одноцепочечный белок с молекулярной массой 8-14 кДа [7]. Изоформа субъединицы α1 экспрессируется в почках, а также в эритроцитах и печени. Изоформа α2 в

основном экспрессируется в миокарде, скелетных и гладких мышцах. Субъединицы экспрессируются в виде различных молекулярных форм, причем каждая субъединица кодируется собственным геном. Каталитическую функцию выполняет  $\alpha$ -субъединица, включающая 10 трансмембранных доменов (M1-M10) [8]. Взаимодействие с АТФ и фосфорилирование происходят вдоль длинной цитоплазматической петли M4-M5. N-концевой домен участвует в формировании ионного пути M1-M4, который участвует в связывании убаина, ингибитора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы [9]. Внеклеточная петля M7-M8 взаимодействует с  $\beta$ -субъединицей фермента, содержит один трансмембранный домен и действует как шаперон. Кроме того, он позволяет связывать вновь синтезированную  $\alpha$ -субъединицу, транспортировать ее к плазматической мембране и стабилизировать [10].  $\alpha$ -субъединицы селективно регулируются рядом циркулирующих факторов, включающих эндогенные дигиталисоподобные лиганды, отличающиеся субклеточной локализацией и функциональным взаимодействием с молекулярным окружением [11; 12]. В процессе функционирования фермента на каждую гидролизуемую АТФ приходится три  $\text{Na}^+$  и два  $\text{K}^+$ ; эта асимметрия приводит к генерации мембранного потенциала, индикатора клеточной жизнеспособности. В процессе функционирования  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы происходит переход между двумя основными конформациями белка (E1 и E2). E1 характеризуется высоким сродством к АТФ,  $\text{Na}^+$  и низким сродством к  $\text{K}^+$ ; E2 характеризуется обратным отношением сродства к катионам.

Более 70% натрия, калия, хлоридов, бикарбонатов, фосфатов, воды, почти вся глюкоза и аминокислоты реабсорбируются в проксимальных канальцах почек [13]. Около 15% натрия реабсорбируется в толстом отделе восходящего колена петли Генле; здесь также реабсорбируются калий, бикарбонат, кальций, магний и мочевины. Образующаяся здесь моча изо- или гипотонична, а интерстиций мозгового вещества гипертоничен. В нефроне альдостерон играет роль стимулятора внутриклеточной реабсорбции ионов с участием  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы [14; 15].

В основных клетках собирательных трубок реабсорбция натрия связана с секрецией калия по двухступенчатому механизму: транспорт натрия из клеток и калия в них с помощью  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы базальной мембраны [16]. Это служит движущей силой для входа  $\text{Na}^+$  и выхода  $\text{K}^+$  через апикальную мембрану. Поступление  $\text{Na}^+$  в клетки осуществляется преимущественно через эпителиальный натриевый канал (ENaC), построенный из гомологичных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц в соотношении 2:1:1 [17]. Секреция  $\text{K}^+$  через апикальную мембрану происходит через калиевые каналы наружного мозгового вещества почек (ROMK). Реабсорбция воды включает участие вазопрессин-индуцированного аквапорина 2 (AQP-2) апикальной мембраны и конститутивных аквапоринов 3 и 4,

присутствующих на базолатеральной мембране. Движущей силой водного транспорта является реабсорбция натрия в толстом отделе восходящего колена петли Генле. Обменник  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  базолатеральной мембраны NHE-1 участвует в регуляции внутриклеточного pH [18].

В этом отделе нефрона к положительным регуляторам реабсорбции натрия относится альдостерон. Данный гормон увеличивает реабсорбцию натрия и стимулирует выведение калия и протонов. Кроме того, он облегчает действие вазопрессина на реабсорбцию воды, способствуя гиперосмотичности медуллярного интерстиция. Действие альдостерона заключается в замедленной индукции транскрипции преимущественно  $\alpha$ -субъединиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы и более быстрой активации ранее синтезированного фермента, играющего роль аллостерического регулятора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы. Следовательно, образование субъединиц фермента и формирование молекулы подчиняется транскрипционной регуляции. Вторым, но функционально наиболее значимым эффектом альдостерона является влияние на эпителиальный натриевый канал (ENaC) на апикальной поверхности клеток, который считается лимитирующим элементом для системы реабсорбции натрия [19]. В связи с этим эффектом наблюдалось двойное действие гормона: стимуляция транскрипции субъединиц (преимущественно  $\alpha$ -субъединиц) и активация ранее синтезированного белка. Альдостерон, действуя на уровне транскрипции, быстро (через 30 мин.) увеличивает экспрессию глюкокортикоид-регулируемой киназы 1 (Sgk1), которая фосфорилирует фермент убиквитин-лигазу E3 и блокирует взаимодействие убиквитин-протеинлигазы с эпителиальным натриевым каналом [20]. В результате снижается скорость деградации ENaC и увеличивается транспорт натрия через апикальную мембрану клеток дистальных извитых канальцев и собирательных трубок. Кроме того, вазопрессин также увеличивает активность ENaC, индуцируя фосфорилирование, но цАМФ-зависимая киназа PC-A в данном случае является эффекторной киназой [21].

Помимо создания движущей силы для экскреции калия (активация  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы и натриевого канала), альдостерон стимулирует экспрессию калиевого канала наружного медуллярного слоя (ROMK) и его встраивание в апикальную мембрану. В этом механизме альдостерон индуцирует экспрессию протеинкиназы, регулируемой глюкокортикоидами (Sgk1), фосфорилирующей калиевый канал наружного медуллярного слоя (почечный наружный медуллярный калиевый канал ROMK) [22]. Помимо гормональной регуляции функциональной активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы, следует отметить глюкокортикоид-регулируемую киназу (Sgk1) проксимального канальца и толстого отдела восходящего колена петли Генле. Впервые он был обнаружен в надпочечниках крыс, получавших диету с высоким содержанием  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , и относится к 5-АМР-активируемым протеинкиназам (АМРК). При повышении концентрации клеточного  $\text{Na}^+$  происходит увеличение притока

$\text{Ca}^{2+}$  через  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменник (NCE1) и активируется  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулинзависимая протеинкиназа 1 (CAMK1), которая активирует  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азу. Протеинфосфатаза 2А (PP2A) также участвует в активации  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы, которая является частью мультибелкового комплекса [4]. Наряду с рядом патологических процессов, в том числе влиянием экопатогенных факторов на почечные, сердечно-сосудистые заболевания, гипоксия играет роль в регуляции активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы. Окислительный стресс неизбежно присутствует при многих патологических состояниях: метаболический синдром, сахарный диабет, патологии легких, токсические ситуации, причем он вызывает повреждение клеток тканей. Активные формы кислорода приводят к утрате способности протомеров фермента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы взаимодействовать друг с другом. Выделенная АТФ-аза после экспериментальной ишемии мозга у животных демонстрирует субстратную зависимость, характерную для солубилизованного фермента [23].

Следовательно, одной из основных причин повреждения и гибели клеток при гипоксии является нарушение ионтранспортной системы и ионного баланса, необходимого для нормальной клеточной активности [24]. Функциональная активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы зависит от мембранной локализации, особенностей регуляции, взаимодействия с белками и липидным микроокружением [25-27]. Известно, что липидное окружение оказывает влияние на мембранные белки, в частности на  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФазу. Сообщается, что липиды (включая холестерин) играют важную роль в стабилизации  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы в плазматической мембране и ее адаптации [25-27].

Для реализации сигнальной функции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы ключевую роль играет ее взаимодействие с молекулярным окружением в липидных микродоменах - рафтах и кавеолах. В липидных рафтах и кавеолах происходят белок-белковые и липид-белковые взаимодействия, реализующие самые разнообразные сигнальные функции. Регуляторами функций белков в кавеолах и рафтах являются сами липиды, в том числе холестерин. Предположительно,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-аза взаимодействует с N-концом кавеолина-1 [28], а кавеолин, непосредственно взаимодействующий с холестерином, участвует в регуляции внутриклеточного транспорта холестерина [29].

Таким образом, была выявлена еще одна важная функция  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы – ее взаимодействие с кавеолином-1 в распределении холестерина между внутриклеточными мембранами и плазматической мембраной. Было замечено, что нарушения взаимодействия  $\alpha 1$ -изоформы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы и образования кавеол, а также синтез холестерина и его транспорт носят двусторонний характер [29].

Структурные изменения фермента влияют на образование кавеолина и его взаимодействие с холестерином участвуют в регуляции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы. Снижение

содержания холестерина в клеточной мембране вызывает эндоцитоз и снижает активность  $\alpha 1$ -изоформы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы через тирозинкиназу и убиквитин-зависимые регуляторные пути [30]. Предположительно существует реципрокная регуляция между  $\alpha 1$ -изоформой  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы и холестерином с участием кавеолина-1 [29; 31]. Таким образом, сами липиды, в том числе холестерин, являются регуляторами функциональных белков кавеол и рафтов.

Наши данные позволяют рассматривать возможность реципрокной регуляции между  $\alpha 1$ -изоформой  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы и холестерином. Повышенная концентрация холестерина, способствующая изменению вязкости липидов цитоплазматической мембраны, влияет на молекулярную структуру  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы, вызывая снижение ее функциональной активности. Исследованиями авторов показано наличие обратной корреляционной связи между этими показателями при многих патологических состояниях: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и токсические состояния, вызванные солями тяжелых металлов [32; 33]. При экспериментальных исследованиях сахарного диабета наблюдалось увеличение микровязкости цитоплазматических мембран эритроцитов и клеток внутренних органов. Эти изменения в клеточной мембране сопровождались снижением активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы и рецепторного аппарата [34].

Таким образом, в организме присутствуют две функциональные формы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы: одна функционирует как ионный насос, а другая участвует в мембранной и внутриклеточной передаче сигнала с помощью специальных механизмов. Кроме того,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-аза может реагировать с тирозинкиназой (киназа Src) в специализированных структурных доменах.

В условиях гипоксии на фоне экопатогенных факторов на состояние активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы оказывают влияние АФК, индуцирующие процесс ПОЛ. Субстратами ПОЛ являются полиненасыщенные жирные кислоты, являющиеся основными компонентами фосфолипидов цитоплазматических и внутриклеточных мембран. Изменение молекулярной структуры фосфолипидов клеточных мембран нарушает активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы. Однако  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-аза, находясь в состоянии активности, препятствует накоплению АФК в нейрональной клетке [32; 33]. В противоположность этому угнетение фермента в нейронах способствует образованию АФК и создает условия для развития окислительного стресса. Анализ функциональной способности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы в почечной ткани показывает ее снижение в условиях перекисного окисления липидов.

Данные по Na-наосу свидетельствуют о его недостаточности при токсическом синдроме и его сочетании с L-нитроаргинин метиловым эфиром (L-NAME), в отличие от эффектов L-аргинина. Регуляторная роль  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -зависимой АТФ-азы опосредована

изменением молекулярной структуры фосфолипидов клеточных мембран почечных канальцев, происходящих в результате липопероксидации [32; 33]. Однонаправленные изменения фермента происходят также в гепатоцитах и кардиомиоцитах из-за недостатка энергии АТФ и неэффективности функционирования дыхательной цепи. У крыс с токсическим синдромом межсистемный анализ между малоновым диальдегидом и состоянием Na-насоса в тканях почек, сердца и печени выявил тесную обратную зависимость, а также при сочетании интоксикации с ингибитором экспрессии eNOS. Примечательно, что в условиях системной интоксикации и активации свободнорадикального окисления происходят внутримолекулярные изменения фосфолипидов цитоплазматических мембран, проявляющиеся в повышении вязкости и угнетении активности функциональных белков, в том числе Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы.

**Заключение.** Литературные данные подтверждают существование двух популяций Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы, как ионного насоса и регулятора сигнальной функции клеток. Показано участие Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы в составе ионных транспортеров в дистальном отделе нефрона и кардиомиоцитах. Отмечена важная роль фермента в толстом отделе восходящего колена петли Генле, а также в дистальных канальцах и медуллярных собирательных трубках. Транспортные механизмы в нефроне регулируются альдостероном. Этот гормон отвечает за экспрессию Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы и ионных каналов. Отмечена важная роль Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы в формировании гиперосмотичности медуллярного слоя почечной ткани. С другой стороны, в дистальных канальцах почек фермент способствует задержке натрия, жидкости, повышению артериального давления - гипертонии и перегрузке сердечной мышцы. Описаны его взаимодействия с липидным микроокружением, в частности с холестерином. Показана сигнальная функция Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФ-азы для гипоксических состояний, активирующих перекисное окисление липидов. Нарушение структуры фосфолипидов цитоплазматической и внутриклеточной мембран сопровождается угнетением активности ферментов.

### Список литературы

1. Reinhard L., Tidow H., Clausen M.J., Nissen P. Na<sup>(+)</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase as a docking station: protein-protein complexes of the Na<sup>(+)</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase // Cell Mol Life Sci. 2013. Vol. 70, Is. 2. P. 205–222.
2. Wichmann L., Althaus M. EVolution of epithelial sodium channels: current concepts and hypotheses // Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2020. Vol. 319, Is. 4. P. R387-R400.
3. Delpire E., Gagnon K.B. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> Cotransporter (NKCC) Physiological Function in Nonpolarized Cells and Transporting Epithelia // Compr. Physiol. 2018. Vol. 8, Is. 2. P. 871–901.

4. Ares G.R., Kassem K.M., Ortiz P.A. Fructose acutely stimulates NKCC2 activity in rat thick ascending limbs by increasing surface NKCC2 expression // *Am J. Physiol Renal. Physiol.* 2019. Vol. 316, Is. 3. P. 550-557.
5. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016. Т. 14. № 1. С. 29-36.
6. Krivoy I.I. Functional interactions of Na, K-ATPase with the molecular environment // *Biophysics.* 2014. Vol. 59, Is. 5. P. 871-882.
7. Clausen M.V., Hilbers F., Poulsen H. The Structure and Function of the Na,KATPase Isoforms in Health and Disease // *Front Physiol.* 2017. Vol. 8, Is. 371.
8. Kutz L.C., Mukherji S.T., Wang X., Bryant A., Larre I., Heiny J.A., Lingrel J.B., Pierre S.V., Xie Z. Isoform-specific role of Na/K-ATPase  $\alpha 1$  in skeletal muscle // *Am J. Physiol Endocrinol Metab.* 2018. Vol. 314, Is. 6. P. E620-E629.
9. Lopina O.D., Tverskoi A.M., Klimanova E.A., Sidorenko S.V., Orlov S.N. Ouabain-Induced Cell Death and Survival. Role of  $\alpha 1$ -Na,K-ATPase-Mediated Signaling and  $[Na^+]_i/[K^+]_i$ -Dependent Gene Expression // *Front Physiol.* 2020. Vol. 4, Is. 11. P. 1060.
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке // *Медицинский совет.* 2018. № 3. С. 7-14.
11. Blaustein M.P. How does pressure overload cause cardiac hypertrophy and dysfunction? High-ouabain affinity cardiac  $Na^+$  pumps are crucial // *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* 2017. Vol. 313, Is. 5. P. H919-H930.
12. Blaustein M.P. The pump, the exchanger, and the holy spirit: origins and 40-year evolution of ideas about the ouabain- $Na^+$  pump endocrine system // *Am J. Physiol Cell Physiol.* 2018. Vol. 314, Is. 1. P. 3-26.
13. Lou Y., Zhang F., Luo Y., Wang L., Huang S., Jin F. Serum and Glucocorticoid Regulated Kinase 1 in Sodium Homeostasis // *Int. J. Mol Sci.* 2016. Vol. 17, Is. 8. P. 1307.
14. Caceres P.S., Mendez M., Haque M.Z., Ortiz P.A. Vesicle-associated Membrane Protein 3 (VAMP3) Mediates Constitutive Trafficking of the Renal Co-transporter NKCC2 in Thick Ascending Limbs: Role in renal function and blood pressure // *J. Biol Chem.* 2016. Vol. 291, Is. 42. P. 22063-22073.
15. Gerbino A., Schena G., Milano S., Milella L., Barbosa A.F., Armentano F., Procino G., Svelto M., Carosino M. Spilanthol from *Acmella Oleracea* Lowers the Intracellular Levels of cAMP Impairing NKCC2 Phosphorylation and Water Channel AQP2 Membrane Expression in Mouse Kidney // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, Is. 5. P. e0156021.

16. Feraille E., Dizin E. Coordinated Control of ENaC and Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase in Renal Collecting Duct // *J. Am Soc Nephrol.* 2016. Vol. 27, Is. 9. P. 2554-63.
17. Hanukoglu I. “Epithelial sodium channel (ENaC) (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database”, IUPHAR/BPS // *Guide to Pharmacology CITE.* 2019. Vol. 4. P. F122.
18. Zhuo J.L., Li X.C. Proximal Nephron // *Comprehensive Physiol.* 2013. Vol. 3, Is. 3. P. 1079-1123.
19. Wen D., Yuan Y., Warner P.C., Wang B., Cornelius R.J., Wang-France J., Li H., Boettger T., Sansom S.C. Increased Epithelial Sodium Channel Activity Contributes to Hypertension Caused by Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub>-Cotransporter Electrogenic 2 Deficiency // *Hypertension.* 2015. Vol. 66, Is. 1. P. 68-74.
20. Ko B., Mistry A.C., Hanson L., Mallick R., Wynne B.M., Thai T.L., Bailey J.L., Klein J.D., Hoover R.S. Aldosterone acutely stimulates NCC activity via a SPAK-mediated pathway // *Am J. Physiol Renal Physiol.* 2013. Vol. 305, Is. 5. P. 645-652.
21. Roos K.P., Bugaj V., Mironova E., Stockand J.D., Ramkumar N., Rees S., Kohan D.E. Adenylyl cyclase VI mediates vasopressin-stimulated ENaC activity // *J. Am Soc Nephrol.* 2013. Vol. 24, Is. 2. P. 218-227.
22. Harvey B.J., Thomas W. Aldosterone-induced protein kinase signalling and the control of electrolyte balance // *Steroids.* 2018. Vol. 133. P. 67-74.
23. Болдырев А.А. Роль Na/K-насоса в возбудимых тканях (обзор) // *Журнал Сибирского Федерального Университета. Биология.* 2008. № 3. С. 206-225.
24. Петрушанко И.Ю., Симоненко О.В., Бурнышева К.М., Климанова Е.А., Дергоусова Е.А., Митькевич В.А., Лопина О.Д., Макаров А.А. Способность клеток адаптироваться к условиям низкого содержания кислорода связана с глутатионилированием Na,K-АТФазы // *Молекулярная биология.* 2015. Т. 49, № 1. С. 175.
25. Mony S., Lee S.J., Harper J.F., Barwe S.P., Langhans S.A. Regulation of Na,K-ATPase β1-subunit in TGF-β2-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in human retinal pigmented epithelial cells // *Exp Eye Res.* 2013. Vol. 115. P. 113-22.
26. Chen Y., Ip F.C., Shi L., Zhang Z., Tang H., Ng Y.P., Ye W.C., Fu A.K., Ip N.Y. Coronin 6 regulates acetylcholine receptor clustering through modulating receptor anchorage to actin cytoskeleton // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34, Is. 7. P. 2413-2421.
27. Cornelius F., Habeck M., Kanai R., Toyoshima C., Karlisch S.J. General and specific lipid-protein interactions in Na, K-ATPase // *Biochim Biophys Acta.* 2015. Vol. 1848. P. 1729–1743.

28. Morrill G.A., Kostellow A.B., Askari A. Caveolin-Na/K-ATPase interactions: role of transmembrane topology in non-genomic steroid signal transduction // *Steroids*. 2012. Vol. 77, Is. 11. P. 1160-1168.
29. Petrov A.M., Kasimov M.R., Zefirov A.L. Brain cholesterol metabolism and its defects: linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction // *Acta Naturae*. 2016. Vol. 8. P. 58–73.
30. Chen Y., Li X., Ye Q., Tian J., Jing R., Xie Z. Regulation of  $\alpha 1$  Na/K-ATPase expression by cholesterol // *J. Biol Chem*. 2011. Vol. 286. P. 15517-15524.
31. Yosef E., Katz A., Peleg Y., Mehlman T., Karlsh S.J. Do Src Kinase and Caveolin Interact Directly with Na,K-ATPase? // *J. Biol Chem*. 2016. Vol. 291, Is. 22. P. 11736-50.
32. Satarug S.C., Gobe G.A., Vesey D., Phelps K.R. Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity, and Mortality // *Toxics*. 2020. Vol. 8, Is. 4. P. 86.
33. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можаяева И.В., Маргиева О.И. Анализ изменений окислительно-восстановительных реакций при интоксикации хлоридом никеля и ингибитором NO-синтазы // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021. № 4. С. 422-424.
34. Дзугкоев С.Г., Гуманова Н.Г., Козырев К.М., Дзугкоева Ф.С. Влияние афобазола на биохимические и гистопатоморфологические показатели эндотелиальной дисфункции при ЭСД у крыс // *Биомедицинская химия*. 2012. Т. 58, № 4. С. 438-445.