

ИНСУЛИНОВАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ И АКТИВАЦИЯ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА В ПЕЧЕНИ КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Телушкин П.К.¹, Потапов П.П.¹, Медведева Н.Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России», Ярославль, e-mail: medvedeva.natalija@rambler.ru

У крыс с аллоксановым сахарным диабетом (СД) и у исходно здоровых животных при инсулиновой гипогликемии (40 ЕД инсулина на 1 кг массы тела, уровень глюкозы в крови ≈ 2 ммоль/л) в плазме крови определяли содержание глюкозы, свободных жирных кислот, лактата, мочевины и мочевой кислоты. В печени экспериментальных животных определяли активности лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27), глюкозо-6-фосфатазы (КФ 3.1.3.9), глутаминазы (КФ 3.5.1.2) и аденозинмонофосфатдезаминазы (КФ 3.5.4.6), скорость образования лактата при использовании в качестве субстратов гликогена и глюкозо-6-фосфата; в печени определяли содержание гликогена. У животных с СД в печени увеличиваются активность глутаминазы и содержание гликогена, в крови повышается уровень мочевины. При инсулиновой гипогликемии у крыс с СД в плазме крови значительно увеличивается содержание мочевины и мочевой кислоты. В печени нарастает активность глутаминазы и аденозинмонофосфатдезаминазы, увеличивается скорость образования лактата и уменьшается активность лактатдегидрогеназы. Изменений активности глюкозо-6-фосфатазы не обнаружено. Выявленные изменения связаны с эффектами глюкагона и свидетельствуют о значительной активации глюконеогенеза из аминокислот в печени при инсулиновой гипогликемии у крыс с СД.

Ключевые слова: инсулиновая гипогликемия, аллоксановый диабет, печень, глюконеогенез, аденозинмонофосфатдезаминаза, мочевина, мочевая кислота.

INSULIN HYPOGLYCEMIA AND GLUCONEOGENESIS ACTIVATION IN THE LIVER OF RATS WITH DIABETES

Telushkin P.K.¹, Potapov P.P.¹, Medvedeva N.B.¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, e-mail: medvedeva.natalija@rambler.ru

In rats with alloxan diabetes mellitus (DM) and in initially healthy animals with insulin hypoglycemia (40ED of insulin per kg of body weight, blood glucose level ≈ 2 mmol/l), the blood plasma content of glucose, free fatty acids, lactate, urea and uric acid was determined. In the liver of experimental animals, the activity of lactate dehydrogenase (EC 1.1.1.27), glucose-6-phosphatase (EC 3.1.3.9), glutaminase (EC 3.5.1.2) and adenosine monophosphate deaminase (EC 3.5.4.6), the rate of lactate formation when using glycogen and glucose-6-phosphate as substrates were determined; glycogen content was determined in the liver. In animals with diabetes, the activity of glutaminase and glycogen content in the liver increases, and the level of urea in the blood increases. With insulin hypoglycemia in rats with DM, the content of urea and uric acid in the blood plasma increases significantly. The activity of glutaminase and adenosine monophosphate deaminase increases in the liver, the rate of lactate formation increases and the activity of lactate dehydrogenase decreases. No changes in glucose-6-phosphatase activity were detected. The revealed changes are associated with the effects of glucagon and indicate a significant activation of gluconeogenesis from amino acids in the liver during insulin hypoglycemia in rats with DM.

Keywords: insulin hypoglycemia, alloxan diabetes, liver, gluconeogenesis, adenosine monophosphate deaminase, urea, uric acid.

Лечение сахарного диабета 1-го (СД1) и 2-го типа (СД2) сопровождается значительными колебаниями уровня глюкозы в крови. Причинами гипергликемии при сахарном диабете являются снижение потребления глюкозы мышечной и жировой тканями и стимуляция глюконеогенеза, преимущественно в печени. В то же время частым осложнением терапии сахарного диабета является гипогликемия. Гипогликемия приводит к дефициту глюкозы в головном мозге, коме и в конечном итоге к смерти. Пациенты с СД1 испытывают в

среднем два эпизода симптоматической гипогликемии каждую неделю, т.е. имеет место возобновляющаяся гипогликемия. До 10% больных СД1 умирают от ятрогенной гипогликемии. Гипогликемия служит «фактором, ограничивающим терапию диабета» [1].

Печень является органом, обеспечивающим поддержание адекватного уровня гликемии. Основными процессами, приводящими к увеличению содержания глюкозы в крови, служат мобилизация гликогена печени и глюконеогенез. Гипогликемия и глюкагон стимулируют, а инсулин угнетает эти процессы [2]. Следовательно, инсулиновая гипогликемия оказывает разнонаправленное воздействие на метаболизм печени.

Целью исследования является оценка нарушений метаболизма в печени в условиях инсулиновой гипогликемии при сахарном диабете и роли инсулиновой гипогликемии в развитии осложнений сахарного диабета.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 30 белых крысах-самцах массой 220–250 г. Животные были разделены на 4 группы: 1-я группа – интактные животные (контроль); 2-я группа (состояние, обозначаемое как гипогликемия, ГГ) – животные, обследованные через 3,5–4,0 часа после введения инсулина (частичная утрата постуральных рефлексов, уровень глюкозы в крови 1,5–2,0 ммоль/л); 3-я группа – крысы с аллоксановым сахарным диабетом (СД) (125 мг аллоксана внутривентриально однократно на 15-е сутки после введения аллоксана, уровень глюкозы в крови натощак 8–13 ммоль/л); 4-я группа – животные с СД в состоянии ГГ. Инсулин вводили внутримышечно в дозе 40 ЕД на 1 кг массы тела. Перед забоем животные были лишены пищи в течение 18–20 часов, воду получали без ограничения во всех условиях эксперимента.

В крови экспериментальных животных определяли содержание глюкозы, лактата, свободных жирных кислот (СЖК), мочевины и мочевой кислоты, а в печени – количество гликогена современными энзиматическими и колориметрическими методами, используемыми в клинической биохимии.

В печени экспериментальных животных определяли активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД, КФ 1.1.1.49), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, КФ 1.1.1.27), глутаминазы (КФ 3.5.1.2) и аденозинмонофосфатдезаминазы (АМФД, КФ 3.5.4.6) и глюкозо-6-фосфатазы (Г6Ф-аза, КФ 3.1.3.9). Все использованные методы определения активности ферментов и содержания субстратов являются общепринятыми, широко апробированными и описаны ранее. Активности Г6ФД и ЛДГ определяли по скорости образования восстановленных форм соответственно НАДФ и НАД спектрофотометрически, активности глутаминазы и АМФД – по скорости продукции аммиака [3]. Активность Г6Ф-азы определяли по скорости накопления неорганического фосфата [4]. Интенсивность гликогенолиза и

гликолиза оценивали по скорости образования лактата при использовании в качестве субстратов гликогена и глюкозо-6-фосфата; при этом количество лактата определяли энзиматически [3]. Конечные измерения во всех случаях производили на фотометре КФК-3 отечественного производства. Статистическую достоверность различий между результатами, полученными при обследовании различных групп, оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У животных 2-й группы через 3,5–4,0 часа после введения инсулина в крови снижается уровень глюкозы до 1,5–2,0 ммоль/л (табл. 1); по сравнению с контролем концентрация лактата уменьшается на 35%, СЖК – на 36%, мочевины – в 2,8 раза, мочевой кислоты – на 30%, содержание гликогена в печени снижается в 7,0 раз (во всех случаях $p < 0,01$).

Таблица 1

Содержание метаболитов в крови и гликогена в печени крыс с СД при инсулиновой гипогликемии ($M \pm m$)

Показатель	1-ая группа (контроль) n=8	2-ая группа (ГГ) n=6	3-я группа (СД) n=8	4-ая группа (ГГ у крыс с СД) n=8
Глюкоза (ммоль/л)	5,31±0,14	1,71±0,15***	9,83±1,06***	2,23±0,18***†††
Лактат (ммоль/л)	2,09±0,21	1,35±0,11**	2,15±0,23	1,86±0,25
Мочевина (ммоль/л)	6,7±0,4	2,4±0,3***	14,3±2,4*	24,6±3,8***†
Мочевая кислота (мкмоль/л)	231±12	162±14**	225±9	276±14*††
СЖК (мкмоль/л)	433±31	279±28**	460±35	449±67
Гликоген печени (мг/г)	25,1±2,4	3,5±0,4***	102,7±15,3***	17,2±1,5* †††

Примечание. В таблицах 1 и 2: М – среднее, m – ошибка среднего; n – число животных в группе; статистически достоверные по сравнению с контролем изменения обозначены: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; статистически достоверные различия между экспериментальными животными 3-й и 4-й групп обозначены: † – $p < 0,05$, †† – $p < 0,01$, ††† – $p < 0,001$.

У животных с СД (3-я группа) по сравнению с контролем содержание мочевины в крови увеличивается в 2,1 раза ($p < 0,05$), а гликогена в печени – в 4 раза ($p < 0,001$). Концентрация глюкозы в крови у крыс 4-й группы составляет 2,0–2,5 ммоль/л, при этом содержание гликогена в печени снижается в 6,0 раз по сравнению с величиной этого показателя у крыс 3-й группы (СД), но в 5 раз превышает уровень гликогена у крыс 2-й группы (во всех случаях $p < 0,001$). У животных 4-й группы по сравнению с контролем происходит значительный рост уровня мочевины в крови; этот показатель в 3,7 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), и в 1,7 раза выше, чем у крыс 3-й группы ($p < 0,05$).

Активность Г6ФД по сравнению с контролем у животных 2-й группы увеличивается в 2,1 раза, а у животных 3-й и 4-й групп снижается соответственно на 56% и 38% по сравнению с контролем (во всех случаях $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Активность ферментов углеводного и азотистого обмена в печени крыс с СД при инсулиновой гипогликемии ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (контроль) n=8	2-я группа (ГГ) n=6	3-я группа (СД) n=8	4-я группа (ГГ у крыс с СД) n=
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (нмоль · мин ⁻¹ · мг белка ⁻¹)	10,3±0,3	22,1±1,3***	4,5±0,2***	6,4±0,3*** †††
Образование лактата на глюкозо-6-фосфате (нмоль · мин ⁻¹ · мг белка ⁻¹)	28,6±1,0	23,5±1,2**	31,7±2,0	38,1±2,2**
Образование лактата на гликогене (нмоль · мин ⁻¹ · мг белка ⁻¹)	19,5±0,7	10,8±1,0***	20,6±0,8	25,4±1,5**†
Лактатдегидрогеназа (нмоль · мин ⁻¹ · мг белка ⁻¹)	619±27	626±39	632±53	385±51** ††
Глутаминаза (нмоль · мин ⁻¹ · г ткани ⁻¹)	411±19	462±17	638±49***	682±51***
Аденозинмонофосфатдезаминаза (нмоль · мин ⁻¹ · г ткани ⁻¹)	89±8	85±16	96±9	177±16***†††
Глюкозо-6-фосфатаза (нмоль · мин ⁻¹ · мг белка ⁻¹)	41,3±3,7	50,2±5,5	45,3±4,8	52,8±4,8

У животных 4-й группы активность Г6ФД на 42% ($p < 0,001$) выше, чем у крыс 3-й группы. Скорость образования лактата при использовании в качестве субстратов глюкозо-6-фосфата и гликогена по сравнению с контролем у крыс 2-й группы снижается соответственно на 18% и 45% (в обоих случаях $p < 0,01$) и увеличивается у животных 4-й группы соответственно на 33% и 30% (в обоих случаях $p < 0,01$). Существенных изменений активности Г6Ф-азы у крыс 2-й, 3-й и 4-й экспериментальных групп не выявлено. У животных 4-й группы по сравнению с крысами 1-й и 3-й групп уменьшается активность ЛДГ на 38–39% ($p < 0,01$). Активность АМФД у крыс 4-й группы увеличивается почти в 2 раза как по сравнению с контролем, так и по сравнению с 3-й группой (в обоих случаях $p < 0,01$). Активность глутаминазы у животных 3-й и 4-й групп была выше, чем в контрольной группе, соответственно на 55% и 66% (в обоих случаях $p < 0,001$).

В физиологических условиях инсулин выделяется в ответ на увеличение количества глюкозы в крови; в ходе наших экспериментов гиперинсулинемия имеет место в условиях низкой гликемии. Гомеостаз глюкозы в организме обеспечивается, в основном, печенью. Влияние инсулиновой гипогликемии на метаболизм в печени включает в себя воздействие инсулина непосредственно на гепатоциты, а также внепеченочные эффекты гормона, в частности торможение липолиза в жировой ткани и угнетение секреции глюкагона. Функция глюкагона состоит в обеспечении быстрого увеличения продукции глюкозы печенью при гипогликемии путем стимуляции мобилизации гликогена и активации глюконеогенеза [2].

Активность Г6ФД у крыс 2-й группы значительно увеличивается, у животных с СД снижается, и после введения инсулина животным с аллоксановым диабетом наблюдается увеличение активности фермента (табл. 2). Повышение экспрессии Г6ФД происходит при активации пути PI3K – Akt – mTORC1 – SREBP [5]. Поскольку метаболические эффекты инсулина также проявляются по этому пути [2], вероятной причиной изменений активности Г6ФД в печени животных в условиях данного эксперимента являются инсулиновые эффекты. По-видимому, увеличение активности Г6ФД после введения инсулина животным с СД свидетельствует о сохранении у них передачи инсулинового сигнала по пути PI3K – Akt – mTORC1 – SREBP.

Активность глутаминазы увеличивается у крыс с СД и остается высокой при индукции инсулиновой гипогликемии у этих животных. Глутамин является основной транспортной формой аммиака в печень, причем углеродный скелет глутамина используется в глюконеогенезе [6]. Первую реакцию превращения глутамина в печени катализирует глутаминаза, потребление глутамина печенью и активность глутаминазы при сахарном диабете значительно увеличиваются [6, 7]. Поэтому повышение дезамидирования глутамина у пациентов с СД, имеющих печеночную недостаточность, рассматривается как фактор, способствующий развитию печеночной энцефалопатии [7].

У животных с СД уровень мочевины в крови увеличен; при гипогликемии у крыс с СД наблюдаются даже более значительные изменения этого показателя, что свидетельствует о резком усилении уреазы в печени. Глюкагон по пути cAMP – PKA – CREB увеличивает синтез ферментов орнитинового цикла на уровне транскрипции [8]. Поэтому можно предполагать, что увеличение продукции мочевины у крыс с СД связано с действием глюкагона и активацией протеинкиназы А (PKA). Однако быстрое увеличение образования мочевины при инсулиновой гипогликемии у крыс с СД не может быть объяснено изменениями синтеза белков-ферментов. Вероятно, имеет место увеличение активности уже существующих ферментов и переносчиков аминокислот. Это может происходить путем ацетилирования, деацетилирования и фосфорилирования [8]. В частности, под действием глюкагона

происходит резкое увеличение активности N-ацетилглутаматсинтетазы и концентрации N-ацетилглутамата – обязательного аллостерического активатора карбамоилфосфатсинтетазы 1. Увеличение содержания N-ацетилглутамата позволяет быстро активировать карбамоилфосфатсинтетазу 1 и образование мочевины в течение нескольких минут [8]. Снижение уровня мочевины в крови крыс 2-й группы вызвано, по-видимому, угнетением инсулином выделения глюкагона [2, 9] у этих животных.

Таким образом, в условиях проведенного эксперимента у животных с СД в состоянии инсулиновой гипогликемии обнаруживаются типичные глюкагоновые эффекты, связанные с резким усилением глюконеогенеза из аминокислот. Быстрый и прямой отрицательный контроль глюконеогенеза с помощью инсулина *in vivo* не проявляется [9]. Изменений активности ГбФазы в условиях настоящего эксперимента не выявлено, однако активность фермента не обязательно лимитирует продукцию глюкозы печенью [9].

Увеличение активности АМФД у животных с СД при инсулиновой гипогликемии также свидетельствует об увеличении непрямого дезаминирования аминокислот в цикле пуриновых нуклеотидов; следствием активации цикла является дополнительное образование аммиака (а затем и мочевины) и исходных продуктов для глюконеогенеза [3].

Однако увеличение активности АМФД может приводить к снижению уровня АМФ и к увеличению образования мочевой кислоты. Повышение активности АМФД в печени крыс с СД в состоянии гипогликемии (4-я экспериментальная группа) сопровождается увеличением содержания мочевой кислоты в крови (табл. 1). Снижение уровня АМФ и рост уровня мочевой кислоты в гепатоцитах приводят к уменьшению активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) [10]. Снижение активности АМРК вызывает уменьшение фосфорилирования mTORC2 по остаткам Ser171, нефосфорилированный по Ser171 TORC2 поступает в ядро и стимулирует транскрипцию генов ключевых ферментов глюконеогенеза – фосфоенолпируваткарбоккиназы и глюкозо-6-фосфатазы [10]. АМФД активируется в печени животных с диабетом, что коррелирует со значительным снижением активности АМРК и значительным увеличением продукции глюкозы в ходе глюконеогенеза [10]. В настоящем исследовании увеличение активности АМФД при гипогликемии наблюдалось только у крыс с СД, но не при гипогликемии у животных 2-й группы. Увеличение активности фермента у животных 4-й группы может быть связано с действием глюкагона [11]. Необходимо также отметить, что увеличение образования мочевой кислоты имеет самостоятельное значение в патогенезе СД и его осложнений, таких как атеросклероз, микроангиопатии и нейропатии [12]. Таким образом, частые эпизоды гипогликемии являются фактором, способствующим развитию отдаленных осложнений заболевания.

Содержание СЖК и лактата уменьшается при инсулиновой гипогликемии у животных 2-й группы (табл. 1). Инсулин угнетает липолиз в жировой ткани и гликогенолиз в скелетных мышцах [2]. Снижение липолиза является основным механизмом подавления глюконеогенеза в печени под действием инсулина, поскольку основным источником АТФ и восстановительных эквивалентов для глюконеогенеза служит окисление жирных кислот [2, 9]. Подавление инсулином продукции глюкозы печенью связано со снижением липолиза в адипоцитах и падением уровня сывороточных СЖК и не зависит от изменений тонуса блуждающего нерва и действия глюкагона [2, 9]. Инсулиновая гипогликемия у крыс с СД, в отличие от гипогликемии у животных 2-й группы, не приводит к уменьшению уровня СЖК (табл. 1). Таким образом, глюконеогенез в печени при гипогликемии у крыс с СД, по-видимому, не лимитирован окислением жирных кислот.

При гипогликемии уровень гликогена в печени уменьшается как у животных 2-й группы, так и у крыс с СД. Вместе с тем уровень гликогена в печени крыс с СД при гипогликемии значительно выше (табл. 1). Высокий уровень гликогена в печени при гипогликемии у животных 4-й группы, вероятно, не связан с нарушениями мобилизации гликогена, а обусловлен увеличением количества гранул гликогена [13] и значительным увеличением интенсивности глюконеогенеза. В условиях активации глюконеогенеза для поддержания уровня глюкозы в крови параллельно происходит и образование гликогена в печени, поскольку до половины глюкозо-6-фосфата, образованного в ходе глюконеогенеза, сначала включается в гликоген, а затем осуществляется мобилизация гликогена [6, 7].

Скорость образования лактата при использовании в качестве субстратов гликогена и глюкозо-6-фосфата при гипогликемии у животных 2-й группы уменьшается, а при гипогликемии у крыс с СД – увеличивается (табл. 2). Глюкагон угнетает гликолиз и стимулирует глюконеогенез в острых условиях, увеличивая активность протеинкиназы А (РКА) [8, 9]. Однако активация глюконеогенеза как процесса приводит к увеличению уровня АМФ и активации АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК) [14]. Кроме того, под действием глюкагона активность АМРК также увеличивается [11]. АМРК активирует гликолиз [11]. Таким образом, глюкагон обладает «двойственным» воздействием на скорость дихотомического распада углеводов в печени.

По-видимому, при гипогликемии у крыс с СД в отношении гликолиза преобладают эффекты гормона, реализуемые через АМРК [14]. Необходимо отметить, что одновременная стимуляция гликолиза и глюконеогенеза приведет к активации большого футильного цикла и к еще большему увеличению продукции АМФ. Увеличение уровня АМФ и/или активация АМРК могут явиться причинами увеличения активности АМФД, обнаруженной в данном эксперименте, тем более что АМФД рассматриваются как регулятор активности АМРК [10].

Увеличение скорости накопления лактата при использовании в качестве субстратов глюкозо-6-фосфата и гликогена при гипогликемии у животных с СД в условиях острого опыта указывает на изменение активности уже существующих ферментов гликолиза [11, 14], однако активность ЛДГ у этих животных значительно уменьшается. Поскольку ЛДГ выполняет множество функций, наиболее вероятной причиной существенного снижения активности ЛДГ является уменьшение количества белка-фермента. Это может быть связано с перемещением ЛДГ в ядро или с образованием комплекса с другими белками; особенно интригующими в контексте настоящего обсуждения являются возможное связывание ЛДГ с АМРК и участие в регуляции ее активности [15].

Заключение

Инсулиновая гипогликемия у крыс с аллоксановым диабетом приводит к увеличению активности глутаминазы и аденозинмонофосфатдеаминазы в печени, к резкому увеличению уровня мочевины и мочевой кислоты в крови; в печени увеличивается интенсивность гликолиза и снижается активность лактатдегидрогеназы. Выявленные изменения отражают активацию глюконеогенеза из аминокислот и могут быть связаны с действием глюкагона и увеличением активности АМФ-зависимой протеинкиназы. В условиях возобновляющейся гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом такие изменения будут способствовать развитию отрицательного азотистого баланса и увеличению продукции мочевой кислоты.

Список литературы

1. Cryer P.E. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014. vol. 63. no. 7. P. 2188-2195. DOI: 10.2337/db14-0059.
2. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*. 2018. vol. 98. no. 4. P. 2133-2223. DOI: 10.1152/physrev.00063.2017.
3. Телушкин П.К. Инсулиновая гипогликемия и метаболизм мозга: дис. ... докт. биол. наук. Санкт-Петербург, 2009. 285 с.
4. Ноздрачев А.Д., Телушкин П.К. Активность глюкозо-6-фосфатазы в печени и уровень свободных жирных кислот в крови у крыс при инсулиновой гипогликемии // Доклады АН. 2008. Т. 422. № 2. С. 268-269.
5. Jiang P., Du W., Wu M. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein & Cell*. 2014. vol. 5. no. 8. P. 592-602. DOI: 10.1007/s13238-014-0082-8.
6. Shah A.M., Wondisford F.E. Tracking the carbons supplying gluconeogenesis. *The Journal of biological chemistry*. 2020. vol. 295. no. 42. P. 14419-14429. DOI: 10.1074/jbc.REV120.012758.

7. Comar J.F., de Oliveira D.S., Bracht L., Kimmelmeier F.S., Peralta R.M., Bracht A. The metabolic responses to l-glutamine of livers from rats with diabetes types 1 and 2. *PLoS One*. 2016. vol. 11. no. 8. e0160067. DOI: 10.1371/journal.pone.0160067.
8. Janah L., Kjeldsen S., Galsgaard K.D., Winther-Sørensen M., Stojanovska E., Pedersen J., Knop F.K., Holst J.J., Wewer Albrechtsen N.J. Glucagon receptor signaling and glucagon resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. vol. 20. no. 13. P. 3314. DOI: 10.3390/ijms20133314.
9. Petersen M.C., Vatner D.F., Shulman G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017. vol. 13. no. 10. P. 572-587. DOI: 10.1038/nrendo.2017.80.
10. Cicerchi C., Li N., Kratzer, J., Garcia G., Roncal-Jimenez C. A., Tanabe K., Hunter B., Rivard C.J., Sautin Y. Y., Gaucher E. A., Johnson R. J., Lanaspa M. A. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: Evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB Journal*. 2014. vol. 28. no. 8. P. 3339-3350. DOI: 10.1096/fj.13-243634.
11. Garcia D., Shaw R.J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Molecular Cell*. 2017. vol. 66. no. 6. P. 789-800. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.032.
12. Xiong Q., Liu J., Xu Y. Effects of uric acid on diabetes mellitus and its chronic complications. *International Journal of Endocrinology*. 2019. 9691345. DOI: 10.1155/2019/9691345.
13. Sullivan M.A., Aroney S.T., Li S., Warren F.J., Joo J.S., Mak K.S., Stapleton D.I., Bell-Anderson K.S., Gilbert R.G. Changes in glycogen structure over feeding cycle sheds new light on blood-glucose control. *Biomacromolecules*. 2014. vol. 15. no. 2. P. 660–665. DOI: 10.1021/bm401714v.
14. Hasenour C.M., Berglund E.D., Wasserman D.H. Emerging role of AMP-activated protein kinase in endocrine control of metabolism in the liver. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2013. vol. 366. no. 2. P. 152-162. DOI: 10.1016/j.mce.2012.06.018.
15. Valvona C.J., Fillmore H.L., Nunn P.B., Pilkington G.J. The regulation and function of lactate dehydrogenase A: therapeutic potential in brain tumor. *Brain Pathology*. 2016. vol. 26. no. 1. P. 3-17. DOI: 10.1111/bpa.12299.