

УДК 616.153.455-008.64-092.9

ВОЗМОЖНОСТИ ПОДДЕРЖАНИЯ ГЛИКЕМИИ У КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВЫСОКОЙ ДОЗЫ ИНСУЛИНА

Медведева Н.Б. ORCID ID 0000-0002-0684-9887,
Телушкин П.К. ORCID ID 0000-0002-6802-2850,
Стельмах А.Ю. ORCID ID 0000-0002-2832-8847,
Потапов П.П. ORCID ID 0000-0003-4598-1108

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Ярославль, Российская Федерация, e-mail: medvedeva.natalija@rambler.ru*

Частым осложнением инсулинотерапии сахарного диабета является гипогликемия. После введения инсулина в организме имеют место многочисленные разнонаправленные регуляторные воздействия. Целью настоящей работы являлось изучение в ходе динамического исследования содержания метаболитов углеводного, липидного и азотистого обмена в крови и гликогена в печени и скелетных мышцах крыс для выявления факторов, способствующих поддержанию гликемии после введения высокой дозы инсулина. Гипогликемию вызывали внутримышечной инъекцией инсулина в дозе 40 ЕД на кг массы. Через 40, 80, 120, 160–180, 220–240 мин и после развития гипогликемической комы (250–280 мин после введения инсулина) в крови животных определяли уровень глюкозы, мочевины, свободных аминокислот, лактата, свободных жирных кислот и кетоновых тел. В печени и скелетных мышцах исследовали содержание гликогена. В первые 1,5 ч наблюдения происходит увеличение уровня мочевины при сохранении содержания аминокислот в крови. Такие изменения свидетельствуют об активации глюконеогенеза из аминокислот под действием глюкагона и глюкокортикоидов. В дальнейшем количество мочевины и аминокислот в крови снижается, что связано с преобладанием эффектов инсулина. Уровень свободных жирных кислот в начале исследования имел тенденцию к уменьшению, содержание кетоновых тел значительно снижалось; такие изменения связаны с действием инсулина. В дальнейшем уровень жирных кислот и кетоновых тел увеличивался, что может быть обусловлено эффектами глюкагона, глюкокортикоидов и соматотропного гормона. К моменту развития гипогликемической комы запасы гликогена в печени исчерпаны, а в мышцах снижены наполовину; в крови значительно уменьшается содержание исходных субстратов глюконеогенеза – аминокислот и лактата, а также свободных жирных кислот. Изменения активности ферментов глюконеогенеза, по-видимому, не имеют существенного значения для поддержания гликемии в поздние сроки после введения инсулина. Большее значение имеет недостаток субстратов, которые служат источниками глюкозы крови.

Ключевые слова: инсулиновая гипогликемия, гликоген печени и мышц, мочевина, аминокислоты, лактат, свободные жирные кислоты, кетоновые тела.

POSSIBILITIES OF MAINTAINING GLYCEMIC LEVELS IN RATS AFTER ADMINISTRATION OF A HIGH DOSE OF INSULIN

Medvedeva N.B. ORCID ID 0000-0002-0684-9887,
Telushkin P.K. ORCID ID 0000-0002-6802-2850,
Stelmakh A.Yu. ORCID ID 0000-0002-2832-8847,
Potapov P.P. ORCID ID 0000-0003-4598-1108

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the
Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation, e-mail: medvedeva.natalija@rambler.ru*

A common complication of insulin therapy for diabetes mellitus is hypoglycemia. After the injection of insulin numerous multidirectional regulatory effects occur in the body, that affect on the metabolism. The aim of this work was to study, during a dynamic study, the content of carbohydrate, lipid and nitrogen metabolism metabolites in the blood and glycogen in the liver and skeletal muscles of rats to identify factors that contribute to the maintenance of glycemia after the injection of a high dose of insulin. Hypoglycemia was induced by intramuscular injection of insulin at a dose of 40 U/kg. Blood glucose, urea, free amino acids, lactate, free fatty acids, and ketone bodies were determined after 40, 80, 120, 160-180, 220-240 minutes, and immediately after the onset of hypoglycemic coma (250-280 minutes after insulin administration). Glycogen content in the liver and skeletal muscles was analyzed. During the first 1.5 hours of observation, urea levels increased while amino acid

levels in the blood remained unchanged. These changes indicate activation of gluconeogenesis from amino acids under the influence of glucagon and glucocorticoids. Subsequently, a decrease in the amount of urea and amino acids in the blood was observed, which is associated with the predominant effects of insulin. The level of free fatty acids at the beginning of the research tended to decrease, the content of ketone bodies decreased significantly; these changes are associated with the action of insulin. Subsequently, the level of free fatty acids and ketone bodies increased, which may be due to the effects of glucagon, glucocorticoids, and somatotropic hormone. By the time hypoglycemic coma develops, glycogen stores in the liver are completely depleted, and in the muscles they are reduced by half; the content of the initial substrates of gluconeogenesis—amino acids and lactate, as well as free fatty acids—is significantly reduced in the blood. Changes in gluconeogenic enzyme activity appear to be of minor importance for maintaining glycemia in the late stages following high-dose insulin administration. A greater role is played by the lack of substrates that could serve as sources of blood glucose.

Keywords: insulin hypoglycemia, liver and muscle glycogen, urea, amino acids, lactate, free fatty acids, ketone bodies.

Введение

Лечение пациентов с сахарным диабетом требует использования экзогенного инсулина. Введенный гормон в дальнейшем оказывает свое действие вне зависимости от уровня глюкозы в крови. Это часто вызывает гипогликемию в случае передозировки инсулина или в случаях относительного избытка эффектов инсулина при нарушениях режима приема пищи, а также при физических и психоэмоциональных нагрузках и инфекционных заболеваниях [1–3]. Мозг исключительно зависим от снабжения глюкозой, поэтому гипогликемия приводит к повреждению нейронов и нарушению функций мозга [4, 5].

Гипогликемия, вызванная избытком действия инсулина, приводит к увеличению уровня контриинсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, адренокортиcotропного гормона, глюкокортикоидов и соматотропного гормона), стимулирующих процессы, направленные на поддержание необходимого уровня глюкозы в крови (мобилизация гликогена печени и глюконеогенез в печени), кроме того, увеличивается катаболизм аминокислот и стимулируется липолиз в жировой ткани [2, 6, 7]. В то же время продолжаются эффекты инсулина, который оказывает противоположное действие: угнетает мобилизацию гликогена и глюконеогенез в печени и липолиз в жировой ткани и увеличивает использование аминокислот в синтезе белка [8]. Поэтому наблюдаемые при инсулиновой гипогликемии метаболические изменения, определяющие производство глюкозы и энергообеспечение, прежде всего нервной ткани, являются результатом разнонаправленных регуляторных воздействий, которые влияют на время развития тяжелой гипогликемии и гипогликемической комы.

Цель исследования – изучение в ходе динамического исследования содержания метаболитов углеводного, липидного и азотистого обмена в крови и гликогена в печени и скелетных мышцах крыс для выявления факторов, способствующих поддержанию гликемии после введения высокой дозы инсулина.

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 55 белых крысах-самцах линии Вистар массой 200–240 г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных.

Все животные содержались на стандартном пищевом рационе и перед началом эксперимента были лишены пищи в течение 16–18 ч; воду получали без ограничения. Гипогликемию вызывали внутримышечной инъекцией инсулина (Actrapid MC) в дозе 40 ЕД на кг массы тела.

Контролем служили интактные животные (группа 1). Для динамического исследования животных после введения инсулина выводили из эксперимента декапитацией через 40 (группа 2), 80 (группа 3), 120 (группа 4), 160–180 (группа 5), 220–240 (группа 6) и 250–280 мин (группа 7: «гипогликемическая кома»).

У большинства животных группы 6 наблюдаются тонико-клонические судороги разной степени выраженности и продолжительности. Животные группы 7 («гипогликемическая кома») приобретают положение на боку без попыток поднять голову (утрата постуральных рефлексов), у этих животных наблюдается также снижение мышечного тонуса. Эти признаки гипогликемической комы четко коррелируют с данными электроэнцефалографии и уровнем глюкозы в притекающей к мозгу крови; дальнейшее развитие гипогликемии приводит к гибели экспериментальных животных [9].

Животных забивали декапитацией. Кровь отбирали при забое. В крови экспериментальных животных определяли концентрацию глюкозы глюкозоксидазным методом, в сыворотке крови общепринятыми и широко апробированными лабораторными методами исследовали содержание мочевины, лактата, свободных жирных кислот (СЖК), кетоновых тел и суммарную концентрацию свободных аминокислот (АК) [10] с использованием стандартных коммерческих наборов и реактивов отечественного производства категории ХЧ. В печени и скелетных мышцах (задняя группа мышц бедра) определяли содержание гликогена. После выделения и очистки [10] полисахарид гидролизовали в 1н HCl и определяли количество образовавшейся глюкозы бензокайновым методом. Конечные измерения оптической плотности во всех случаях производили на спектрофотометре ПЭ-5300В.

При статистической обработке цифрового материала определяли среднюю арифметическую ряд (M), среднее квадратичное отклонение (σ) и среднюю ошибку средней арифметической (m). Средние величины сравнивали, рассчитывая t-критерий. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, полученные при определении метаболитов в крови, представлены в таблице 1.

Статистически значимое снижение концентрации глюкозы в крови по сравнению с контрольными животными имело место у крыс после введения инсулина в течение всего периода наблюдения. Наиболее резкое падение гликемии происходит в течение 1,5 ч после инъекции инсулина (группы 2 и 3). Затем происходит медленное последовательное уменьшение концентрации глюкозы в крови.

Таблица 1

Изменения концентрации метаболитов в крови крыс после введения инсулина, $M \pm m$

Группы	Глюкоза, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	АК, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	СЖК, мкмоль/л	Кетоновые тела, мкмоль/л
1	n = 10 $5,2 \pm 0,2$	n = 9 $4,7 \pm 0,2$	n = 20 $7,1 \pm 0,2$	n = 19 $2,1 \pm 0,1$	n = 22 402 ± 19	n = 10 191 ± 29
2	n = 5 $3,2 \pm 0,7^*$	n = 5 $5,7 \pm 0,3^*$	n = 5 $6,8 \pm 0,4$	n = 5 $2,3 \pm 0,2$	n = 5 372 ± 39	n = 5 $70 \pm 18^*$
3	n = 5 $2,3 \pm 0,3^*$	n = 5 $5,6 \pm 0,3^*$	n = 5 $5,7 \pm 0,2^*$	n = 5 $1,9 \pm 0,2$	n = 5 361 ± 44	n = 5 $45 \pm 9^*$
4	n = 5 $1,7 \pm 0,4^*$	n = 5 $4,7 \pm 0,3$	n = 5 $4,8 \pm 0,3^*\#$	n = 5 $1,6 \pm 0,2^*$	n = 5 $1010 \pm 70^*\#$	n = 5 $110 \pm 20^*$
5	n = 5 $2,0 \pm 0,1^*$	n = 5 $3,2 \pm 0,3^*\#$	n = 5 $3,5 \pm 0,4^*\#$	n = 5 $1,4 \pm 0,2^*$	n = 5 $1012 \pm 79^*\#$	n = 5 $183 \pm 29^*$
6	n = 5 $1,6 \pm 0,2^*$	n = 5 $3,2 \pm 0,1^*\#$	n = 5 $3,1 \pm 0,4^*\#$	n = 5 $1,1 \pm 0,1^*\#$	n = 5 $628 \pm 100^*$	n = 5 $205 \pm 27^*$
7	n = 8 $1,5 \pm 0,1^*\#$	n = 8 $2,3 \pm 0,2^*\#$	n = 7 $3,3 \pm 0,2^*\#$	n = 8 $1,3 \pm 0,1^*\#$	n = 7 $316 \pm 33^*$	n = 6 $269 \pm 44^*$

Примечания:

- 1) группы экспериментальных животных: 1 – контроль (интактные животные), 2 – 40 мин, 3 – 80 мин, 4 – 120 мин, 5 – 160–180 мин, 6 – 220–240 мин и 7 – 250–280 мин после введения инсулина («гипогликемическая кома»);
- 2) M – среднее, m – ошибка среднего, n – число животных в группе;
- 3) * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, # – $p < 0,05$ по сравнению с группами 2 и 3.

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 2

Изменения содержания гликогена в тканях крыс после введения инсулина, $M \pm m$

Ткань	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Группа 7
Печень	n = 8 $24,5 \pm 2,7$	n = 5 $15 \pm 1,5^*$	n = 5 $13,4 \pm 2,2^*$	n = 5 $16 \pm 2,0^*$	n = 5 $14 \pm 2,0^*$	n = 8 $12,8 \pm 2,1^*$	n = 8 $3,4 \pm 0,3^*$
Скелетная мышца	n = 8 $9,5 \pm 0,6$	–	n = 5 $9,1 \pm 0,8$	–	n = 5 $8,7 \pm 0,8$	–	n = 8 $5,1 \pm 0,5^*$

Примечания:

- 1) группы экспериментальных животных: 1 – контроль (интактные животные), 2 – 40 мин, 3 – 80 мин, 4 – 120 мин, 5 – 160–180 мин, 6 – 220–240 мин, 7 – 250–280 мин после введения инсулина («гипогликемическая кома»);
- 2) M – среднее, m – ошибка среднего, n – число животных в группе;
- 3) * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

После введения инсулина содержание гликогена (табл. 2) в печени уменьшалось, выраженность изменений незначительно нарастала с увеличением продолжительности эксперимента. У животных группы 7 (состояние гипогликемической комы) изменения становились более выраженным, содержание гликогена в печени составляло лишь 14 % от уровня контроля ($p < 0,001$). В скелетной мышце концентрация гликогена мало изменялась вплоть до развития гипогликемической комы. У крыс группы 7 этот показатель снизился почти вдвое по сравнению с контролем.

Печень относительно автономна в регуляции уровня глюкозы в крови, и инсулин не оказывает прямого и быстрого действия на процессы синтеза и мобилизации гликогена печени. Однако при снижении гликемии глюкоза выходит из гепатоцитов с помощью транспортера GLUT2. Уменьшение концентрации глюкозы и глюкозо-6-фосфата в цитоплазме клеток приводит к аллостерическому ингибированию гликогенсинтетазы и активации гликогенфосфорилазы. Это в конечном итоге приводит к стимуляции мобилизации гликогена [8, 11, 12].

В физиологических условиях первой линией защиты от падения уровня глюкозы в крови является уменьшение эндогенной секреции инсулина, что снижает утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями [7]. Однако в условиях данного эксперимента после введения высокой дозы инсулина извне имеет место стойкая, неустранимая гиперинсулинемия.

Ранний, первоочередной ответ на гипогликемию обеспечивают также глюкагон и катехоламины, секреция которых увеличивается [2, 6, 7]. Доминирующую роль играет глюкагон [7], стимулирующий мобилизацию гликогена и глюконеогенез [8, 12]. Главным механизмом обычно является мобилизация гликогена печени, поэтому количество полисахарида в печени в этих условиях имеет решающее значение, а при низком содержании полисахарида в печени этот механизм оказывается малоэффективным. В клинической практике считается нецелесообразным купирование путем введения глюкагона гипогликемии, которая была вызвана передозировкой инсулина у пациентов с длительным перерывом в приеме пищи [13].

Эксперименты были проведены на крысах натощак в условиях сравнительно низкой концентрации гликогена в печени. В этой ситуации увеличивается значимость глюконеогенеза, стимулируемого глюкокортикоидами [14]. Высвобождение этих гормонов происходит при относительно тяжелой гипогликемии [2]. Глюкокортикоиды вызывают увеличение экспрессии генов и активности ключевых ферментов глюконеогенеза – фосфоенолпирваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы в печени [15]. Эти классические геномные эффекты развиваются относительно медленно и сохраняются в течение длительного (несколько часов) времени [2, 6, 16].

Вместе с тем уже через 30–60 мин после увеличения секреции гормонов глюкокортикоиды стимулируют высвобождение из мышечной ткани аминокислот [15], углеродный скелет которых может немедленно использоваться для продукции глюкозы в печени [17]. Содержание аминокислот в сыворотке крови у животных группы 2 не отличается от уровня контроля, а в дальнейшем (у животных групп 3–7) наблюдается значительное снижение концентрации свободных аминокислот по отношению к контролю (во всех случаях $p < 0,05$). У животных групп 4–7 величина этого показателя становится статистически значимо ниже, чем у крыс групп 2 и 3 ($p < 0,05$). Одновременно у животных групп 2 и 3 концентрация мочевины в крови статистически значимо увеличивается по сравнению с контролем соответственно на 21 и 19 % (в обоих случаях $p < 0,05$). Такие изменения в ранние сроки эксперимента, вероятно, являются следствием увеличения продукции мочевины, так как одним из результатов повышения активности протеинкиназы А в печени под действием глюкагона является быстрое повышение мощности орнитинового цикла [11, 18].

Последующее снижение уровня мочевины в крови животных при инсулиновой гипогликемии, по-видимому, связано со снижением уровня исходных субстратов для глюконеогенеза (аминокислот в крови), а также угнетением выделения глюкагона под действием инсулина [8, 11].

В последние часы эксперимента (группы 5, 6 и 7) содержание мочевины заметно снижалось, практически параллельно с уменьшением уровня аминокислот, как по сравнению с предшествующим периодом гипогликемии (40–80 мин), так и по сравнению с контролем. Указанные изменения могут свидетельствовать о том, что распад аминокислот увеличивается только в течение первых полутора-двух часов наблюдения. Такие изменения относятся к «негеномным» эффектам глюкокортикоидов [19]. Как было установлено ранее, активность ферментов дезаминирования аминокислот в печени крыс при многочасовой гипогликемии близка к норме [20]. Поэтому можно предполагать, что причиной снижения уровня аминокислот в крови в поздние сроки гипогликемии является активация протеиносинтеза в тканях под действием инсулина [8] и уменьшение активности нейтральных протеиназ в печени и скелетных мышцах [21].

Таким образом, полученные данные указывают на снижение возможностей использования аминокислот для глюконеогенеза при инсулиновой гипогликемии, которая продолжается более 1,5–2,0 ч.

Глюкоза в печени образуется также из лактата, поступающего с кровью. Через 40 и 80 мин после введения инсулина уровень лактата в крови не изменялся. Начиная со 120-й мин эксперимента концентрация этого метаболита снижается (на 28 %, $p < 0,05$). В дальнейшем уменьшение количества лактата продолжается, и у животных групп 6 и 7 показатель в 2 раза

ниже нормы ($p < 0,01$). Такие изменения могут быть следствием увеличения использования лактата для образования глюкозы в печени в ходе глюконеогенеза. Источником лактата в рассматриваемых экспериментальных условиях является, по-видимому, гликоген мышц [22]. В настоящем эксперименте выявлено заметное уменьшение содержания гликогена в мышцах при тяжелой гипогликемии.

Хотя инсулин и увеличивает синтез гликогена и угнетает гликогенолиз в скелетных мышцах [8], реализация его эффекта в первую очередь является следствием увеличения в мембранах мышечных клеток транспортера глюкозы GLUT-4 и поступления глюкозы в мышцы. Поскольку в условиях данного эксперимента имеет место выраженная гипогликемия, глюкоза не поступает в мышечные волокна, несмотря на увеличение количества транспортеров. Происходит снижение в клетках содержания глюкозо-6-фосфата – мощного аллостерического ингибитора гликогенфосфорилазы [8], поэтому возможности гликогенолиза (и продукции лактата) в мышцах полностью сохраняются. По всей видимости, глюконеогенез в печени в условиях гипогликемии менее 3 ммоль/л не угнетается инсулином [8, 17, 23].

Таким образом, лактат и аланин, образующиеся в мышцах, могут обеспечивать существенный вклад в продукцию глюкозы в печени. У крыс 7-й группы (гипогликемическая кома) содержание лактата и аминокислот в крови заметно снижается. Таким образом, возможности глюконеогенеза из-за истощения его субстратного обеспечения у этих животных минимальны, что вместе с полным истощением запасов гликогена печени обуславливает критическое падение гликемии и развитие гипогликемической комы.

Увеличение концентрации СЖК в крови через 2–3 ч после введения инсулина, по-видимому, обусловлено повышением активности гормонзависимой липазы под действием глюкагона и адреналина, выделяющихся в ответ на гипогликемию. Поступление больших количеств жирных кислот в печень, в свою очередь, способствует усилению кетогенеза. Поэтому уровень кетоновых тел в крови в поздние сроки гипогликемии повышается в сравнении с величинами, характерными для первых полутора часов наблюдения (группы 2 и 3), когда доминируют инсулиновые эффекты. Кетоновые тела могут использоваться в качестве энергетических субстратов в нервной ткани, но потребление их головным мозгом становится значимым лишь при концентрации в плазме крови около 4 ммоль/л [24]. В условиях данного эксперимента концентрация этих метаболитов заметно ниже у животных всех экспериментальных групп, поэтому они не могут вносить существенный вклад в энергообеспечение мозга. Уменьшение концентрации СЖК в крови в конце наблюдения (группы 6 и 7) может быть связано с повышением их потребления скелетными мышцами, миокардом и другими тканями для покрытия энергозатрат в условиях снижения притока глюкозы.

Заключение

Гипогликемия, связанная с абсолютным избытком инсулина, первоначально приводит к активации контринсулярного аппарата и увеличению мобилизации гликогена печени и активации глюконеогенеза в печени. Из-за низкого исходного содержания полисахарида в печени мобилизация гликогена под действием глюкагона не может поддержать достаточный уровень гликемии в течение длительного времени. В условиях, когда использование аминокислот для глюконеогенеза ограничено влиянием избытка инсулина на азотистый обмен (утнетение протеолиза и стимуляция протеиносинтеза), единственным источником для образования глюкозы в печени остается лактат, продуцируемый при распаде гликогена в скелетных мышцах. Вполне вероятно, что критическая гипогликемия развивается тогда, когда теряется возможность производить в печени глюкозу из лактата.

Список литературы

1. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации Общественной организацией Российской ассоциации эндокринологов / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]. 2022. 251 с. [Электронный ресурс]. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_dm_ii_ad_2022.pdf (дата обращения: 25.12.2025).
2. Stanley S., Moheet A., Seaquist E.R. Central mechanisms of glucose sensing and counterregulation in defense of hypoglycemia // Endocr. Rev. 2019. Vol. 40. Is. 3. P. 768–788. DOI: 10.1210/er.2018-00226.
3. Hoeg-Jensen T., Kruse T., Brand C.L., Sturis J., Fledelius C., Nielsen P.K., Nishimura E., Madsen A.R., Lykke L., Halskov K.S., Koščová S., Kotek V., Davis A.P., Tromans R.A., Tomsett M., Peñuelas-Haro G., Leonard D.J., Orchard M.G., Chapman A., Invernizzi G., Slaaby R. Glucose-sensitive insulin with attenuation of hypoglycaemia // Nature. 2024. Vol. 634. Is. 8035. P. 944–951. DOI: 10.1038/s41586-024-08042-3.
4. Mattson M.P. Chapter 11 – Excitotoxicity. In: Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. Handbook of Stress Series. Academic Press, 2019. Vol. 3. P. 125–134. DOI: 10.1016/b978-0-12-813146-6.00011-4.
5. D'Andrea T., Benedetti M.C., Monaco L., Rosa A., Fucile S. Selective reduction of Ca^{2+} entry through the human NMDA receptor: a quantitative study by simultaneous Ca^{2+} and Na^+ imaging // Mol. Neurobiol. 2024. Vol. 61. Is. 8. P. 5841–5850. DOI: 10.1007/s12035-024-03944-9.
6. Tesfaye N., Seaquist E.R. Neuroendocrine responses to hypoglycemia // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1212. P. 12–28. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05820.x.

7. Warner S.O., Wadian A.M., Smith M., Farmer B., Dai Y., Sheanon N., Edgerton D.S., Winnick J.J. Liver glycogen-induced enhancements in hypoglycemic counterregulation require neuroglucopenia // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2021. Vol. 320. Is. 5. P. 914–924. DOI: 10.1152/ajpendo.00501.2020.
8. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance // Physiol. Rev. 2018. Vol. 98. Is. 4. P. 2133–2223. DOI: 10.1152/physrev.00063.2017.
9. Auer R.N. Hypoglycemic brain damage // Metab. Brain Dis. 2004. Vol. 19. Is. 3–4. P. 169–175. DOI: 10.1023/b:mebr.0000043967.78763.5b.
10. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): учебное пособие / Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. 272 с.
11. Petersen M.C., Vatner D.F., Shulman G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease // Nat. Rev. Endocrinol. 2017. Vol. 13. Is. 10. P. 572–587. DOI: 10.1038/nrendo.2017.80.
12. Titchenell P.M., Lazar M.A., Birnbaum M.J. Unraveling the regulation of hepatic metabolism by insulin // Trends Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 28. Is. 7. P. 497–505. DOI: 10.1016/j.tem.2017.03.003.
13. Galsgaard K.D., Winther-Sørensen M., Pedersen J., Kjeldsen S.A.S., Rosenkilde M.M., Wewer Albrechtsen N.J., Holst J.J. Glucose and amino acid metabolism in mice depend mutually on glucagon and insulin receptor signaling // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 316. Is. 4. P. 660–673. DOI: 10.1152/ajpendo.00410.2018.
14. Perry R.J., Camporez J.G., Kursawe R., Titchenell P.M., Zhang D., Perry C.J., Jurczak M.J., Abudukadier A., Han M.S., Zhang X.M., Ruan H.B., Yang X., Caprio S., Kaech S.M., Sul H.S., Birnbaum M.J., Davis R.J., Cline G.W., Petersen K.F., Shulman G.I. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes // Cells. 2015. Vol. 160. Is. 4. P. 745–758. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.012.
15. Beaupere C., Liboz A., Fèvre B., Blondeau B., Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. Is. 2. 623. DOI: 10.3390/ijms22020623.
16. Vázquez-Borrego M.C., Del Rio-Moreno M., Kineman R.D. Towards understanding the direct and indirect actions of growth hormone in controlling hepatocyte carbohydrate and lipid metabolism // Cells. 2021. Vol. 10. Is. 10. 2532. DOI: 10.3390/cells10102532.
17. Shah A.M., Wondisford F.E. Tracking the carbons supplying gluconeogenesis // J. Biol. Chem. 2020. Vol. 295. Is. 42. P. 14419–14429. DOI: 10.1074/jbc.REV120.012758.
1. 18. 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 // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. Is. 13. P. 3314. DOI: 10.3390/ijms20133314.

18. Scheschowitsch K., Leite J.A., Assreuy J. New insights in glucocorticoid receptor signaling—more than just a ligand-binding receptor // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. Is. 16. DOI:10.3389/fendo.2017.00016.
19. Телушкин П.К., Стельмак А.Ю., Медведева Н.Б., Потапов П.П. Особенности азотистого обмена и энергообеспечения миокарда при инсулиновой гипогликемии у крыс // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15112> (дата обращения: 23.12.2025).
20. Телушкин П.К., Ноздрачев А.Д., Потапов П.П. Показатели энергетического и азотистого обмена у крыс при инсулиновой гипогликемии // Известия РАН. Серия биологическая. 2008. № 3. С. 324–332. DOI: 10.1134/S0002332908030089.
21. Katz A. A century of exercise physiology: key concepts in regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2022. Vol. 122. Is. 8. P. 1751–1772. DOI: 10.1007/s00421-022-04935-1.
22. 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. DOI: 10.1134/S0869565208260320.
23. Иванникова Е.В., Алташина М.В., Трошина Е.А. Кетогенная диета: история возникновения, механизм действия, показания // Проблемы эндокринологии. 2022. Т. 68. № 1. С. 49–72. DOI: 10.14341/probl12724.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.