

Цитокініндуковані зміни в поглинанні глюкози та активності піруваткінази в органотипових культурах

А.В. Шкуропат, В.А. Швець, І.В. Головченко, О.М. Гасюк

Херсонський державний університет; e-mail: nastya@ksu.ks.ua

Інтенсивність поглинання глюкози залежить від факторів, що впливають на її транспортери (GLUT). Вплив інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) на поглинання глюкози суперечливий, а еритропоетин має антиапоптотичні властивості та знижує вміст глюкози. Мета нашого дослідження – з'ясувати вплив еритропоетину та ІЛ-2 на поглинання глюкози та активність піруваткінази М2 (РКМ2) в органотипових культурах головного мозку, печінки та скелетних м'язів. Дослідження проводили на органотипових культурах, отриманих з печінки, головного мозку та скелетних м'язів білих лабораторних мишей. Культури інкубували з ІЛ-2 (5000, 7500 МО/мл), еритропоетином (13, 6,5 і 1,3 МО/мл) та без стимуляції (контроль). Органотипові культури печінки характеризувалися найнижчим рівнем поглинання глюкози. ІЛ-2 збільшував поглинання глюкози всіма культурами, а еритропоетин – тільки органотиповими культурами скелетних м'язів. Активність РКМ2 залежала від виду цитокінів: ІЛ-2 у низькій концентрації збільшував активність у органотипових культурах печінки та скелетних м'язів, еритропоетин у високій концентрації – знижував в органотипових культурах скелетних м'язів. Припускається, що еритропоетин активує GLUT4 у скелетних м'язах, а ІЛ-2 активує GLUT1 в усіх культурах, можливо, із залученням інших механізмів. Клітини, які збільшили активність РКМ2 під впливом ІЛ-2, змінюють метаболізм з анаеробного на аеробний, а клітини зі зниженою активністю РКМ2 під впливом еритропоетину, можливо, переключають метаболізм на гліколітичний шлях.

Ключові слова: інтерлейкін-2; еритропоетин; цитокіни; органотипові культури; печінка; скелетні м'язи; головний мозок; інтенсивність поглинання глюкози; РКМ2; глюкозний транспортер; GLUT.

ВСТУП

Транспорт глюкози в клітину із інтрацелюлярного простору забезпечують білки родини транспортерів глюкози – GLUT [1–3], які експресуються в усіх клітинах організму та є тканиноспецифічними. Наявні численні приклади розвитку апоптозу внаслідок зниження інтенсивності транспорту чи дефіциту глюкози [1, 4–7]. На культурах клітин серцевих міоцитів була продемонстрована роль GLUT1 у запобіганні апоптозу, викликаного гіпоксією у гіпоглікемічних умовах. Схожі результати були отримані в експериментах на культурах клітин нирки. Вивчення механізму розвитку хвороби Альцгеймера також показало, що загибель нейронів пов'язана із

зниженням транспорту глюкози, зумовленого пригніченням GLUT3 β -амілоїдом [4, 5]. Вплив на транспорт та метаболізм глюкози може пригнічуючи або активувати апоптоз.

Піруваткіназа М2 (РКМ2) є важливим ферментом у метаболізмі глюкози, підтримує анаболічний метаболізм та експресується у більшості типів тканин організму. Фермент потрібний для спрямування потоку глюкози у гліколітичний чи аеробний дихальні шляхи [1, 9, 10]. Було показано його важливість у онкогенній трансформації клітин та підтримці проліферації ракових клітин [11]. Інсулін призводить до збільшення експресії РКМ2 через транскрипцію гена РКМ, регульовану фактором, який індукований гіпоксією 1 α (HIF1 α) [1, 12]. У відповідь на активацію рецептора епідермального фактора

росту, що супроводжує виникнення багатьох онкопатологій, відбувається посилена транс-крипція PKM2, у результаті чого пухлинна клітина переходить на аеробний гліколіз (ефект Варбурга). Деякі дослідники припускають, що пригнічення активності PKM2 призведе до зменшення інтенсивності гліколізу і тим самим знизить проліферацію малігнізованих клітин [1, 8, 12]. Це робить PKM2 цікавою терапевтичною мішенню при різних типах пухлин та метастатичних процесах. На культурах адипоцитів, що культивувалися в гіперглікемічному середовищі та мали інсулінорезистентність, було продемонстровано підвищення інтенсивності поглинання глюкози під впливом еритропоєтину. Це досягалося через збільшення експресії GLUT4 [13, 14].

У науковій літературі є досить суперечливі відомості щодо впливу ІЛ-2 на метаболізм глюкози. Вперше помітили виникнення гіпоглікемії на фоні його застосування [15–17]. Harnish та співавт. [13] продемонстрували цукрознижувальний ефект ІЛ-2 у чоловіків з бактеріальним запаленням. Досліджуючи процес транспорту глюкози у лімфоцитах периферичної крові, було виявлено підсилення експресії GLUT1 під впливом ІЛ-2, проте не GLUT3 [18–20].

Літературні дані щодо впливу PKM2 на інтенсивність поглинання глюкози майже відсутні. Вживаність клітин у культурі залишається актуальною проблемою, а еритропоєтин продемонстрував і анти-апоптичні властивості, і здатність знижувати вміст глюкози. Залишається невивченим питання впливу еритропоєтину та ІЛ-2 на органотипові культури метаболічно активних тканин, таких як нервова тканина, печінка та скелетні м'язи.

Мета нашого дослідження – з'ясувати вплив еритропоєтину та ІЛ-2 на інтенсивність поглинання глюкози та активність ферменту PKM2 органотипових культур головного мозку, печінки та скелетних м'язів.

МЕТОДИКА

У дослідженні використали органотипові культури білих лабораторних безпородних мишей з дотриманням загальних етичних принципів догляду та використання лабораторних тварин: «Європейська конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005). Біоетична експертиза дослідження проведена комісією з питань біоетики факультету біології, географії та екології Херсонського державного університету (протокол № 6 від 30 листопада 2022 р.).

Вивчали вплив еритропоєтину та ІЛ-2 на інтенсивність поглинання глюкози та активність PKM2 на органотипових культурах, які отримували з печінки, головного мозку та скелетних м'язів мишей. Органотипові культури культивували у живильному середовищі DMEM із додаванням 15%-ї телячої сироватки та антибіотиків стрептоміцин і пеніцилін у концентрації 40 мкл/мл. Введення зразків у органотипову культуру робили таким чином: після евтаназії у ламінарній шафі проводили забір органів (печінки, скелетних м'язів та головного мозку), відмивали їх від крові за допомогою фізіологічного розчину, видаляли сполучну та жирову тканини, візуально помітні пошкодження тканини; нарізали органи на зрізи товщиною не більше ніж 1 мм та поміщали у живильне середовище у сцинтиляторні флакони. Маса зрізу органа становила приблизно 100 мг.

Органотипові культури печінки, скелетних м'язів та головного мозку інкубували з ІЛ-2 (пролейкін, «Clinigen Healthcare», Велика Британія) у концентраціях 5000, 7500 МО/мл, з еритропоєтином (епобіокрин, «Біофарма», Україна) у концентраціях 13 (висока), 6,5 (середня) і 1,3 МО/мл (низька) і без будь-якої стимуляції (контрольні культури). Для кожного варіанту стимуляції та типу тканин використовували 15 органотипових зрізів.

Концентрацію глюкози визначали за допомогою глюкозооксидазного методу, для оцінки інтенсивності її поглинання фіксували початкову концентрацію в культуральному середовищі та кінцеву в супернатанті культури на 2-гу добу культивування (48 год). У всіх культур початкова концентрація глюкози була однаковою – 25 ммоль/л. Розраховували коефіцієнт поглинання у мілімолях на 1 мг за 1 год. Що вищий показник, то інтенсивніше відбувалося поглинання глюкози.

$$K_{\text{погл}} = \left(\frac{C_1 - C_2}{100} \right) / 48,$$

де C_1 – початкова концентрація глюкози, ммоль/л; C_2 – остаточна концентрація глюкози, ммоль/л; 100 – маса одного зрізу органотипової культури.

Активність РКМ2 визначали в гомогенатах органотипових культур за допомогою набору для аналізу піруваткінази (ab83432, «Waltham», США) відповідно до інструкцій виробника. Відносну активність РКМ2 оцінювали за допомогою стандартної кривої пірувату та відображали в міжнародних одиницях на 1 мл щодо контролю.

Числові результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакетів програм “Microsoft Excel 2010” та “Statistica 9.0”. Обчислювали середнє арифметичне значення (M), $\pm$ стандартна похибка середнього (m). Достовірність відмінностей між показниками інтенсивності поглинання глюкози досліджуваних органотипових культур визначали за допомогою тесту Манна–Уїтні. Для встановлення значущості відмінностей між середніми арифметичними значеннями досліджуваних показників в органотипових культурах в умовах стимуляції цитокінами використовували $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найменшою інтенсивністю поглинання глюкози без стимуляції цитокіновими препаратами (рис. 1; 2) була органотиповими

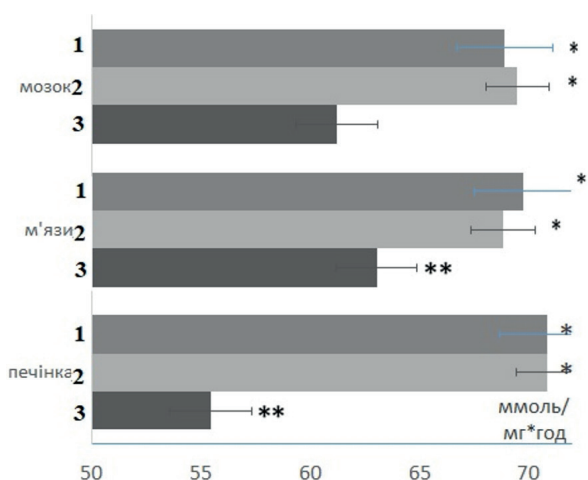


Рис. 1. Зміна інтенсивності поглинання глюкози при стимуляції інтерлейкіном-2 у дозі 5000 МО/мл (1), 7500 МО/мл (2) і без стимуляції (3, контроль). * $P \leq 0,05$ щодо контролю; ** $P \leq 0,05$ при порівнянні між собою зразків за умов стимуляції

культурами печінки ($P \leq 0,05$), найбільшою – скелетних м'язів. Органотипові культури головного мозку без стимуляції продемонстрували інтенсивність поглинання глюкози трохи менше, ніж скелетних м'язів. Під час дослідження поглинання глюкози в органотипових культурах клітин печінки, які інкубувалися із еритропоетином 1,3,

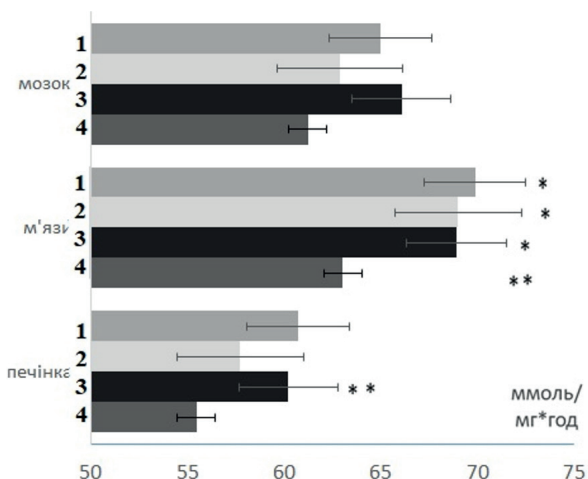


Рис. 2. Зміна інтенсивності поглинання глюкози при стимуляції еритропоетином у дозі 13 МО/мл (1), 6,5 МО/мл (2), 1,3 МО/мл (3) без стимуляції (4, контроль). * $P \leq 0,05$ щодо контролю; ** $P \leq 0,05$ при порівнянні між собою зразків за умов стимуляції

6,5 та 13 МО/мл спостерігалася тенденція до її збільшення порівняно із контролем. Дія ІЛ-2 у концентрацій 5000 та 7500 МО/мл збільшувала поглинання глюкози органотиповими культурами печінки порівняно із контролем ($P \leq 0,05$). Інтенсивність поглинання глюкози органотиповими культурами м'язів під впливом еритропоетину та ІЛ-2 у всіх концентраціях збільшилася порівняно з контролем ($P \leq 0,05$). Еритропоетин у всіх концентраціях збільшував інтенсивність поглинання глюкози порівняно з контрольними зразками органотипових культур головного мозку, проте різниця не була достовірною. Інтенсивність поглинання глюкози органотиповими культурами головного мозку під впливом ІЛ-2 підвищилася ($P \leq 0,05$), при концентрації 5000 вона була більшою, ніж при 7500 МО/мл.

Найбільшу активність РКМ2 (рис. 3; 4) виявляли контрольні органотипові культури скелетних м'язів, проте ця різниця не була достовірною. Органотипові культури печінки мали більшу активність РКМ2 при інкубації культур з ІЛ-2 у концентрацій 5000 МО/мл порівняно зі зразками без стимуляції ($P \leq 0,05$). Інкубація з ІЛ-2 у концентрацій 5000 МО/мл збільшувала активність РКМ2 органотипових культур скелетних м'язів, а з еритропоетином у разі 13 МО/мл – зменшувала ($P \leq 0,05$). Органотипові культури головного мозку при інкубації з ІЛ-2 чи еритропоетином не виявили змін активності РКМ2.

ОБГОВОРЕННЯ

Нами встановлено, що без стимуляції найменша інтенсивність поглинання глюкози була органотиповими культурами печінки, найбільшою – скелетних м'язів. Дія ІЛ-2 в обох концентраціях збільшувала інтенсивність поглинання глюкози органотиповими культурами печінки, головного мозку та скелетних м'язів. Вплив еритропоетину призводив до збільшення поглинання глюкози органотиповими культурами скелетних м'язів.

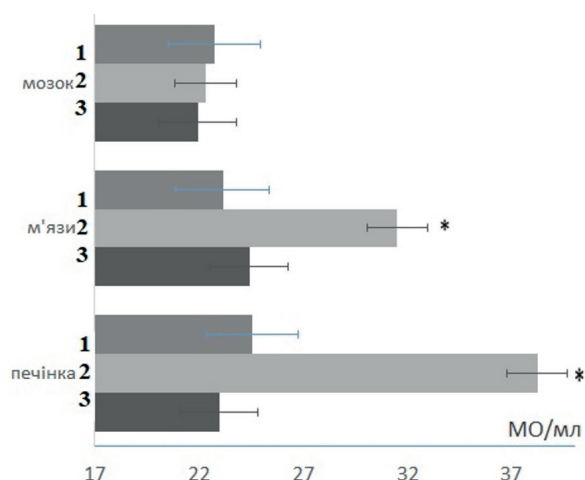


Рис. 3. Зміна активності РКМ2 при стимуляції інтерлейкіном-2 у дозі 5000 МО/мл (1), 7500 МО/мл (2) і без стимуляції (3, контроль). * $P \leq 0,05$ щодо контролю; ** $P \leq 0,05$ при порівнянні між собою зразків за умов стимуляції

В інших культурах спостерігалася лише тенденція до підвищення інтенсивності поглинання глюкози під його впливом. Активність РКМ2 органотипових культур печінки та скелетних м'язів збільшувалася під впливом ІЛ-2 у меншій концентрації та зменшувалася під впливом еритропоетину

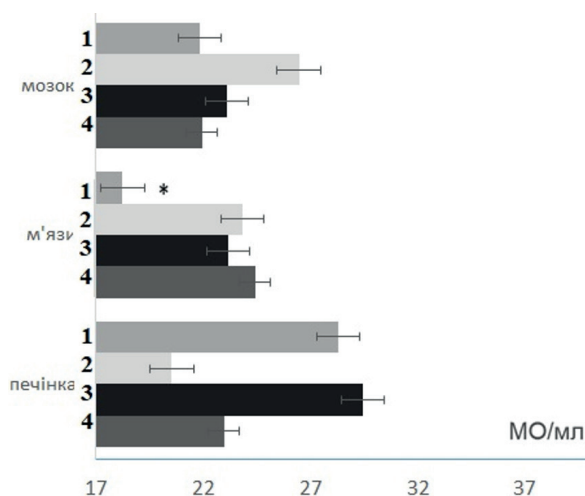


Рис. 4. Зміна активності РКМ2 при стимуляції еритропоетином у дозі 13 МО/мл (1), 6,5МО/мл (2), 1,3 МО/мл (3) і без стимуляції (4, контроль). * $P \leq 0,05$ щодо контролю; ** $P \leq 0,05$ при порівнянні між собою зразків за умов стимуляції

в найбільшій концентрації в органотипових культурах скелетних м'язів.

Транспорт глюкози в клітину забезпечують білки родини транспортерів глюкози – GLUT [21, 22], які мають певну тканинспецифічність. Інтенсивність поглинання глюкози в клітині залежить від наявності транспортера глюкози GLUT1 (SLC2A1) [23, 24]. GLUT1 експресується в усіх типах тканин ссавців, хоча може коекспресуватися разом з іншими переносниками [25, 26]. Експресія GLUT1 у плазматичних мембранах залежить від вмісту глюкози. GLUT2 експресується переважно у клітинах печінки та у β -клітинах підшлункової залози. Цей транспортер працює в обидва боки – транспортує глюкозу і в клітину, і з неї. Транспортер GLUT3 експресується переважно в нейронах, має високу спорідненість із глюкозою, що забезпечує її транспорт у клітину при низькій концентрації. М'язова та жирова тканина є основними тканинами в яких відбувається поглинання глюкози у відповідь на стимуляцію інсуліном [27, 28] завдяки інсулінозалежному транспортеру глюкози GLUT4 (SLC2A4). Отже, GLUT1 наявний в усіх типах клітин та активується незалежно від їхнього типу. Проте в клітинах печінки, окрім GLUT1 експресується GLUT2 [29], у клітинах головного мозку – GLUT3, а у скелетних м'язах – GLUT4.

Ran і співавт. [27] продемонстрували, що еритропоєтин покращує толерантність до глюкози, активуючи транслокацію GLUT4 із цитоплазми у плазматичну мембрану скелетних м'язових волокон. Однак він зовсім не впливав на глюкозний транспортер, який широко представлений у клітинах печінки, GLUT2 [30]. Еритропоєтин посилив інтенсивність поглинання глюкози в органотипових культурах скелетних м'язів порівняно з контрольними зразками, що може бути пов'язано із додатковою активацією GLUT4 у зазначеній тканині.

Досліджуючи процес транспорту глюкози лімфоцитів периферичної крові, було про-

демонстровано підсилення експресії GLUT1 під впливом ІЛ-2, проте не GLUT3 [11]. При цьому дані щодо впливу на інші глюкозні транспортери в науковій літературі відсутні. У нашому дослідженні стимуляція ІЛ-2 збільшувала інтенсивність поглинання глюкози незалежно від типу тканини. Ми припускаємо, що це пов'язано із активацією GLUT1 в органотипових культурах не залежно від типу культури та, можливо, залучення інших механізмів поглинання глюкози.

Дані численних досліджень [1, 8, 11, 15, 30] показали, що підвищення активності PKM2 пов'язано із збільшенням поглинання кисню, зменшенням вироблення лактату та переорієнтацією метаболізму між анаеробним та аеробним дихальними шляхами. Тобто органотипові культури печінки та скелетних м'язів при стимуляції ІЛ-2, які продемонстрували підвищення активності PKM2, на нашу думку, змінюють його на аеробний дихальний шлях, а органотипові культури скелетних м'язів в умовах стимуляції еритропоєтином переходили, навпаки – на гліколітичний шлях. В експерименті на мишачих ембріональних фібробластах [1] було продемонстровано, що зниження активності PKM2 було пов'язано із погіршенням біосинтезу нуклеотидів, здатністю клітини до синтезу ДНК та переходу у клітинний цикл, тобто підтримка активності PKM2 є важливою для певного рівня клітинної проліферації.

ВИСНОВКИ

1. Найменша інтенсивність поглинання глюкози без стимуляції в органотипових культурах печінки.

2. Дія ІЛ-2 підвищувала інтенсивність поглинання глюкози усіма органотиповими культурами.

3. Вплив еритропоєтину призводив до збільшення інтенсивності поглинання глюкози тільки в органотипових культурах скелетних м'язів.

4. Активність РКМ2 органотипових культур залежала від стимуляції цитокінів: ІЛ-2 у низькій концентрації її підвищував у органотипових культур печінки та скелетних м'язів, еритропоетин у високій концентрації – знижував у органотипових культурах скелетних м'язів.

Дослідження виконано в рамках ініціативної теми кафедри біології людини та імунології «Дослідження впливу цитокінів in vitro», державний реєстраційний номер 0120U101313.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

A.V. Shkuropat, V.A. Shvets, I.V. Golovchenko, O.M. Hasiuk

CYTOKINE-INDUCED CHANGES IN GLUCOSE UPTAKE AND PYRUVATE KINASE ACTIVITY IN ORGANOTYPIC CULTURES

Kherson State University, e-mail: nastyia@ksu.ks.ua

Glucose uptake is regulated by the activity of glucose transporters (GLUT), which are influenced by various factors. The effects of interleukin-2 (IL-2) on glucose uptake remain controversial, while erythropoietin is known for its anti-apoptotic properties and glucose-lowering effects. This study aimed to evaluate the impact of IL-2 and erythropoietin on glucose uptake and pyruvate kinase M2 (PKM2) activity in organotypic cultures of brain, liver, and skeletal muscle. Organotypic cultures were prepared from white laboratory mice and incubated with IL-2 (5000 and 7500 IU/ml), erythropoietin (13, 6.5, and 1.3 IU/ml), or left untreated (control). Among all tissues, liver cultures exhibited the lowest glucose uptake. IL-2 increased glucose uptake in all culture types, while erythropoietin enhanced uptake only in skeletal muscle cultures. PKM2 activity was cytokine- and tissue-dependent: low-dose IL-2 elevated PKM2 activity in liver and skeletal muscle cultures, whereas high-dose erythropoietin reduced PKM2 activity in skeletal muscle. These findings suggest that erythropoietin may activate GLUT4 in skeletal muscle, while IL-2 may act via GLUT1 across all tissue types, possibly involving other mechanisms. The observed increase in PKM2 activity under IL-2 stimulation may indicate a shift toward aerobic metabolism, while

erythropoietin-induced decreases in PKM2 activity may reflect a shift toward glycolytic pathway.

Key words: interleukin-2; erythropoietin; organotypic cultures; liver; skeletal muscles; brain; glucose absorption intensity; PKM2; GLUT; glucose transporter.

REFERENCES

1. Israelsen WJ, Vander Heiden MG. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2015 Jul;43:43-51. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.08.004. PMID: 26277545.
2. Beschasnyi SP, Hasiuk OM. The carbon monoxide donor, topiramate, and blockers of aquaporine receptors decrease myocardial ischemia-reperfusion injury. *Fiziol Zh.* 2021;67(5):30-8. doi: 10.15407/fz67.05.030.
3. Cayla J, Lavoie C, Gareau R, Duvallet A. Effects of recombinant erythropoietin (r-HuEPO) on plasma glucose concentration in endurance-trained rats. *Acta Physiol Scand.* 1999;166(3):247-9. doi: 10.1046/j.1365-201x.1999.00565.x.
4. Bialik S, Cryns VL, Drincic A, Miyata S, Wollowick AL, Srinivasan A, Klitsis RN. The mitochondrial apoptotic pathway is activated by serum and glucose deprivation in cardiac myocytes. *Circ Res.* 1999;85:403-14. PMID: 10473670; doi: 10.1161/01.res.85.5.403.
5. Moley KH, Mueckler MM. Glucose transport and apoptosis. *Apoptosis.* 2000;5(2):99-105. doi: 10.1023/a:1009697908332.
6. Shim H, Chun YS, Lewis BC, Dang CV. A unique glucosedependent apoptotic pathway induced by c-myc. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:1511-6. PMID: 9465046; PMCID: PMC19067; doi: 10.1073/pnas.95.4.1511.
7. Venge P, Moberg L, Björnsson E, Bergström M, Långström B, Håkansson L. Mechanisms of basal and cytokine-induced uptake of glucose in normal human eosinophils: relation to apoptosis. *Respirat Med.* 2003 Oct;97(10):1109-19. PMID: 14561018; doi: 10.1016/s0954-6111(03)00143-4.
8. Shkuropat AV, Shvets VA, Golovchenko IV, Prosiannikova YaM. Influence of biologically active substances on synthesis function and cellular destruction of hepatocytes *in vitro*. *Fiziol Zh.* 2022;68(5):60-6. doi: 10.15407/fz68.05.060.
9. Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics.* 2004;84(6):1014-20. doi: 10.1016/j.ygeno.2004.08.010
10. Ghosal J, Chakraborty M, Biswas T, Ganguly CK, Datta AG. Effect of erythropoietin on the glucose transport of rat erythrocytes and bone marrow cells. *Biochem Med Metab Biol.* 1987;38(2):134-41. doi: 10.1016/0885-4505(87)90072-7.
11. Yang W, Lu Z. Pyruvate kinase M2 at a glance. *J Cell Sci.* 2015 May 1;128(9):1655-60. doi: 10.1242/jcs.166629. PMID: 25770102.

12. Zachée P, Staal GEJ, Rijksen G, De Bock R, Couttenye MM, De Broe ME. Pyruvate kinase deficiency and delayed clinical response to recombinant human erythropoietin treatment. *Lancet*. 33(8650): 1327-8.
13. Harnish MJ, Lange T, Dimitrov S, Born J, Fehm HL. Differential regulation of human blood glucose level by interleukin-2 and -6. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(1):43-8. doi: 10.1055/s-2004-830526.
14. Michiels C, Minet E, Michel G, Mottet D, Piret JP, Raes M. HIF-1 and AP-1 cooperate to increase gene expression in hypoxia: role of MAP kinases. *IUBMB Life*. 2001 Jul;52(1-2):49-53. PMID: 11795593; doi: 10.1080/15216540252774766.
15. Bindon C, Czerniecki M, Ruell P, Edwards A, McCarthy WH, Harris R, Hersey P. Clearance rates and systemic effects of intravenously administered interleukin 2 (IL-2) containing preparations in human subjects. *Br J Cancer*. 1983;47(1):123-33. doi: 10.1038/bjc.1983.15.
16. Mikolás E, Cseh J, Pap M, Szijarto IA, Balogh A, Laczy B, Bekő V, Fisi V, Molnár GA, Mérei A, Szeberényi J, Wittmann I. Effects of erythropoietin on glucose metabolism. *Hormon Metab Res*. 2012;44(4):279-85. doi: 10.1055/s-0032-1301901.
17. Peng B, Kong G, Yang C, Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell Death Disease*. 2020;11(2). doi: 10.1038/s41419-020-2276-8.
18. Chakrabarti R, Jung CY, Lee TP, Liu H, Mookerjee BK. Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocytes by phytohemagglutinin. *J Immunol*. 1994 Mar 15;152(6):2660-8. PMID: 8144874.
19. Golovchenko IV, Shkuropat AV. Features of cerebral circulation under conditions of motor and sensor deprivation. *Fiziol Zh*. 2020;66(4):30-6. doi: 10.15407/fz66.04.030.
20. Tang Z, Sun X, Huo G, Xie Y, Shi Q, Chen S, Wang X, Liao Z. Protective effects of erythropoietin on astrocytic swelling after oxygen-glucose deprivation and reoxygenation: mediation through AQP4 expression and MAPK pathway. *Neuropharmacology*. 2013 Apr;67:8-15. PMID: 23142737; doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.10.017.
21. Michelle Furtado L, Poon V, Klip A. GLUT4 activation: thoughts on possible mechanisms. *Acta Physiol Scand*. 2003 Aug;178(4):287-96. PMID: 12864733; doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01160.x.
22. Shvets V, Shkuropat A, Prosiannikova Y, Golovchenko I. Effect of Interleukin-2 on the humoral link of immunity during physical activity. *J Phys Educat Sport*. 2020;20(Supplement issue 6):3153-9.
23. Mulukutla BC, Yongky A, Le T, Mashek DG, Hu W.-S. Regulation of glucose metabolism – a perspective from cell bioprocessing. *Trends Biotechnol*. 2016;34(8):638-51. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.04.012.
24. Patel NS, Nandra KK, Thiemermann C. Bench-to-bedside review: Erythropoietin and its derivatives as therapies in critical care. *Critical Care*. 2012;16(4):229. doi: 10.1186/cc11315.
25. Mulukutla BC, Khan S, Lange A, Hu WS. Glucose metabolism in mammalian cell culture: new insights for tweaking vintage pathways. *Trend Biotechnol*. 2010 Sep;28(9):476-84. PMID: 20691487; doi: 10.1016/j.tibtech.2010.06.005.
26. Tang Z, Sun X, Shi Q, Wang X, Xie Y, Huo G, Liao Z. Beneficial effects of carbamylated erythropoietin against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced astrocyte swelling: Proposed molecular mechanisms of action. *Neurosci Lett*. 2012;530(1):23-8. doi: 10.1016/j.neulet.2012.09.029.
27. Pan Y, Yang XH, Guo LL, Gu YH, Qiao QY, Jin HM. Erythropoietin reduces insulin resistance via regulation of its receptor-mediated signaling pathways in db/db mice skeletal muscle. *Int J Biol Sci*. 2017 Oct 17;13(10):1329-40. PMID: 29104499; PMCID: PMC5666531; doi: 10.7150/ijbs.19752.
28. Miljus N, Massih B, Weis MA, Rison JV, Bonnas CB, Sillaber I, Ehrenreich H, Geurten BR, Heinrich R. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. *J Neurochem*. 2017 Apr;141(1):63-74. PMID: 28142212; doi: 10.1111/jnc.13967.
29. He H, Wu T, Xiong J, Chen K, Mo Z. Effect of erythropoietin on the proliferation and apoptosis of neonatal porcine islet cells. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Nov;35(11):1115-22. PMID: 21131731; doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.11.001.
30. Malhotra R, Brosius FC. Glucose uptake and glycolysis reduce hypoxia-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 1999;274:12567-75. doi: 10.1074/jbc.274.18.12567.

*Матеріал надійшов
до редакції 10.04.2024*