

Транскрипционная регуляция функционирования лактатдегидрогеназы в клетках почек крыс при диабетической нефропатии

Епринцев А.Т., Пресняков Е.С., Селиванова Н.В.

Воронежский государственный университет (ВГУ)
Россия, 394063, г. Воронеж, Университетская пл., 1

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы являлось изучение особенностей транскрипционной регуляции активности и изоферментного состава лактатдегидрогеназы в почках *Rattus norvegicus* L. при диабетической нефропатии.

Материалы и методы. Проведено исследование 20 самцов лабораторных крыс *Rattus norvegicus* L., разделенных на две равные группы: «Норма» – интактные крысы, которым внутрибрюшинно вводили 0,9%-й NaCl, и «Диабет» – животные с аллоксановым диабетом. Исследовалась активность, субклеточная локализация и подвижность изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ, КФ 1.1.1.27) с использованием спектрофотометрических, электрофоретических методов, а также использовалась полимеразная цепная реакция в реальном времени для анализа транскриптов генов *LDHA* и *LDHB*.

Результаты. Анализ активности ЛДГ показал, что данный параметр вырос более чем в 6 раз у животных с диабетической нефропатией по сравнению с контрольной группой. Возрастание скорости функционирования ЛДГ является следствием активизации фермента во всех исследуемых компартаментах клетки и согласуется с показателем в гомогенате. Вероятно, увеличение активности ЛДГ при диабетической нефропатии является следствием перераспределения скорости функционирования между имеющимися изоформами и связано с усилением скорости транскрипции генов, кодирующих субъединицы А и В данного фермента.

Заключение. Усиление работы ЛДГ, вероятно, является следствием активизации почечного глюконеогенеза, основным субстратом для которого является именно молочная кислота, реадсорбируемая в почечных клубочках. Выявленное увеличение активности ЛДГ в почках крыс при диабетической нефропатии может быть связано с адаптацией их биохимического метаболизма к патологическому состоянию.

Ключевые слова: лактатдегидрогеназа, диабетическая нефропатия, изофермент, регуляция, транскрипция

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-04-00296).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом по экспертизе биомедицинских исследований ВГУ (протокол № 42-04 от 05.09.2022).

Для цитирования: Епринцев А.Т., Пресняков Е.С., Селиванова Н.В. Транскрипционная регуляция функционирования лактатдегидрогеназы в клетках почек крыс при диабетической нефропатии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):30–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-30-36>.

Transcriptional regulation of lactate dehydrogenase activity in rat kidney cells in diabetic nephropathy

Eprintsev A.T., Presnyakov E.S., Selivanova N.V.

Voronezh State University

1, Universitetskaya Square, Voronezh, 394063, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the features of transcriptional regulation of the activity and isoenzyme composition of lactate dehydrogenase in the kidneys of *Rattus norvegicus* L. in diabetic nephropathy.

Materials and methods. The study included 20 male laboratory rats (*Rattus norvegicus* L.) divided into two equal groups: “Norm” – intact rats injected with 0.9% NaCl intraperitoneally and “Diabetes” – animals with alloxan-induced diabetes (DM1 model). The activity, subcellular localization, and mobility of lactate dehydrogenase (LDH, EC 1.1.1.27) isoenzymes were studied using spectrophotometry and electrophoresis. *LDHA* and *LDHB* gene transcripts were analyzed by the polymerase chain reaction.

Results. Analysis of the LDH activity showed that this parameter increased by more than 6 times in the animals with diabetic nephropathy compared to the control group. Moreover, the increase in the rate of the LDH activity was a consequence of the enzyme activation in all the studied compartments of the cell and is consistent with the parameter in the homogenate. The increase in the LDH activity in diabetic nephropathy may result from redistribution of the activity rate between the available isoforms and may be associated with an increase in the transcription rate of genes encoding subunits A and B of this enzyme.

Conclusion. The increase in the LDH activity is likely associated with the activation of renal gluconeogenesis, the main substrate for which is lactic acid reabsorbed in the renal glomeruli. The revealed increase in the LDH activity in the kidneys of rats with diabetic nephropathy may be associated with adaptation of their metabolism to the pathological state.

Keywords: lactate dehydrogenase, diabetic nephropathy, isoenzyme, regulation, transcription

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the RFBR (project No. 20-04-00296).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee for Biomedical Research at Voronezh State University (Protocol No. 42-04 of 05.09.2022).

For citation: Eprintsev A.T., Presnyakov E.S., Selivanova N.V. Transcriptional regulation of lactate dehydrogenase activity in rat kidney cells in diabetic nephropathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):30–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-30-36>.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет является одной из самых важных медико-социальных и экономических проблем во всем мире [1]. Главная опасность данной патологии связана с развитием различных осложнений, в число которых входит и диабетическая нефропатия (ДН). Ежегодно количество заболевших сахарным диабетом только возрастает, следовательно, для каждого человека увеличивается риск развития данного заболевания [2]. В основе механизма диабетической нефропатии лежит развитие склеротических

изменений почечных клубочков, которые приводят к нарушению работы почек и появлению хронической почечной недостаточности. Главная проблема данной патологии в том, что на начальных стадиях сахарного диабета отсутствуют явно выраженные симптомы. К тому времени, как симптомы проявляются и ставится диагноз – «диабетическая нефропатия», болезнь уже крайне активно прогрессирует и практически не поддается лечению [3].

Почки демонстрируют высокую скорость энергетического метаболизма в состоянии покоя в организме человека [4] и занимают второе место по

потреблению кислорода и содержанию митохондрий, уступая только сердцу [5]. Такой активный механизм производства энергии имеет решающее значение для поддержания нормальной функции почек, которая требует активного транспорта и реабсорбции растворенных веществ, в том числе аминокислот, сахаров и других необходимых элементов обратно в кровь. Однако в условиях ДН, вызванной развитием сахарного диабета, наблюдается поражение тканей почек, что может вызывать в них метаболические изменения, включая активацию гликолиза и метаболизма жирных кислот, а также митохондриальную дисфункцию и нарушение выработки АТФ [6].

Фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ, КФ 1.1.1.27), который участвует в заключительном этапе анаэробного гликолиза и осуществляет обратимое превращение пирувата в лактат, содержится в почках [7]. Но информации о работе данного фермента при ДН крайне мало, что представляет собой актуальную и интересную тему для изучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве экспериментального объекта использовались самцы лабораторных крыс (*Rattus norvegicus* L.) весом 150–200 г (биопитомник «Стезар», Рос-

сия). Исследование одобрено этическим комитетом по экспертизе биомедицинских исследований ВГУ (протокол № 42-04 от 05.09.2022), выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Модель ДН при сахарном диабете 1-го типа осуществляли однократной внутрибрюшинной инъекцией 5%-го раствора аллоксана, разведенного в 0,9%-м цитрате натрия в дозировке 150 мг/кг живой массы [8]. Животные ($n = 20$) были произвольно разделены на две равные экспериментальные группы: «Норма» – интактные крысы, которым внутрибрюшинно вводили 0,9%-й NaCl, и «Диабет» – животные с аллоксановым диабетом. Для контроля заболеваемости сахарным диабетом у опытной группы крыс определяли уровень глюкозы в крови с использованием глюкометра «Сателлит Плюс ПКГ-02.4». Забор крови производили из хвостовой вены в утренние часы натощак. Клиренс креатинина оценивали по концентрации креатинина в сыворотке крови и моче по методу Яффе с использованием набора «Креатинин Витал» (ООО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия). Расчет проводили по формуле

$$\text{Клиренс креатинина} \left(\frac{\text{мл}}{\text{мин}} \right) = \frac{\text{объем мочи за 24 ч (мл)} \times \text{креатинин мочи} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{140 \text{ (мин)} \times \frac{\text{креатинин сыворотки} \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right) \times 0,001}{\text{масса крысы (кг)}}}$$

Через 3 мес после введения аллоксана наркотизированных животных подвергали декапитации и извлекали почки. Ткань почек гомогенизировали в 10-кратном объеме среды для выделения, содержащей 1 мМ ЭДТА; 2 мМ KCl; 3 мМ ДТТ; 0,35 М сахараза; 50 мМ Tris-HCl буфер (pH = 7,8). После чего проводили центрифугирование в течение 5 мин при 3 000 g и температуре 4 °С. Далее отбирали супернатант (гомогенат), который позже использовался при измерении активности фермента. Разделение цитоплазмы и митохондрий осуществляли с помощью дифференциального центрифугирования [9].

Для оценки чистоты исследуемых фракций использовали метод перекрестного загрязнения, измеряя активность сукцинатдегидрогеназы [10] и алкогольдегидрогеназы [11].

Измерение активности ЛДГ осуществлялось спектрофотометрическим методом при длине волны 340 нм. Оценивали снижение оптической плотности раствора, связанное с утилизацией НАДН при превращении пирувата в лактат в среде спектрофотометрирования следующего состава: 5 мМ MgCl₂; 10 мМ

KCl; 1,25 мМ НАДН; 3 мМ ПВК; 10 мМ калий-фосфатный буфер, pH = 7,8.

Разделение изоферментов ЛДГ производили электрофоретическим методом в полиакриламидном геле при температуре 4 °С. Для проявления геля пользовались тетразолиевым методом, в основе которого лежит появление окрашенного в синий цвет соединения – формаза, являющегося продуктом восстановления НСТ [12].

Нуклеотидные последовательности мРНК генов *LDHA* и *LDHB* крысы были взяты из международной базы данных GeneBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=lactate+dehydrogenase+rat>). Выявление гомологии генов и сравнительный анализ их состава проводили с помощью программы BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>). Для подбора праймеров использовали программу Primer-BLAST, размещенную на сайте NCBI. Полученные последовательности прошли проверку на специфичность к искомым генам в Primer-BALST и на образование сшивок и других вторичных структур в программе ClustalOmega. На основании проанализированных последовательностей были подобраны специ-

фические праймеры для *LDHA* и *LDHB* генов ЛДГ крысы (*LDHA*: прямой 5'-ctcagcgtcccatgtatcct-3'; обратный 5'-tgagattccccagaccac-3'; *LDHB* прямой 5'-ctggattctgctcggttcg-3'; обратный 5'-tgaggtcagccacacttagg-3').

РНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [13] с последующей визуализацией с помощью электрофореза в агарозном геле (1%) [14]. Обратную транскрипцию с целью получения кДНК осуществляли с использованием фермента M-MuLV обратной транскриптазы и праймерами олиго(dT) («СибФермент», Россия) для синтеза первой цепи кДНК согласно инструкции производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени проводили на ПЦР-анализаторе LightCycler 96 (Roche, Швейцария), в качестве реактивов были использованы наборы «Экстра-микс для ПЦР HS-Taq PCR» («Диаэм», Россия). В качестве красителя был взят SYBR Green I. Параметры амплификации: предварительная денатурация 95 °С – 5 мин, затем цикл: 95 °С – 20 с, 59 °С – 30 с, 72 °С – 40 с (детекция), финальная элонгация – 72 °С – 10 мин.

Для проверки достоверности полученных нами данных все опыты и измерения проводили в 8-кратных биологических и 5-кратных аналитических повторностях. Расчеты проводились в программе Microsoft Office Excel 2007, а их дальнейший анализ – в программе Stattech (StatTech v. 1.2.0; ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. На рисунках представлены данные как среднее значение ± стандартная ошибка среднего ($M \pm SE$). Результаты эксперимента анализировали с использованием *t*-критерия Стьюдента с расчетом среднего значения, стандартного отклонения. Для выявления взаимосвязей между показателями использовался корреляционный метод с применением коэффициента корреляции Пирсона. Все данные, представленные в данной работе, статистически значимы, $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, полученные в ходе измерения концентрации сахара в крови крыс, представлены на рис. 1. Видно, что у крыс, относящихся к группе «Норма», на протяжении всего времени эксперимента концентрация глюкозы в крови колебалась в пределах $4,1 \pm 1,3$ ммоль/л, тогда как у животных с длительной аллоксановой интоксикацией данный показатель значительно превышал нормальные значения и составлял примерно $15,5 \pm 2,7$ ммоль/л.

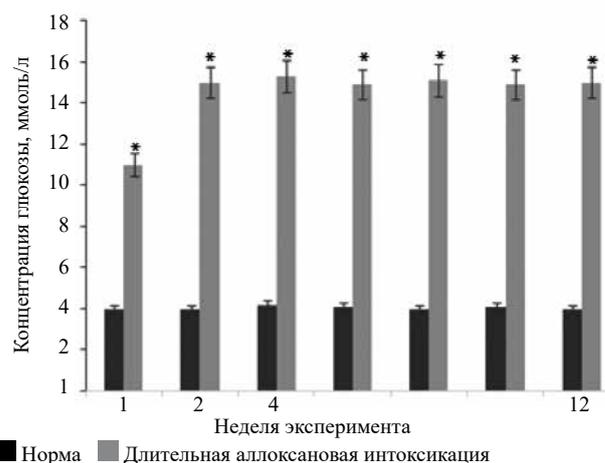


Рис. 1. Концентрация глюкозы в крови экспериментальных животных. «Норма» – здоровые крысы; «Длительная аллоксановая интоксикация» – животные с индуцированным аллоксановым диабетом, * $p < 0,01$. Здесь и на рис. 2–4, 6 используемый метод – *t*-критерий Стьюдента

Значительное повышение уровня глюкозы в крови является свидетельством успешной инициации сахарного диабета. Для оценки уровня клубочковой фильтрации мы определяли клиренс креатинина в сыворотке крови экспериментальных животных. Полученные нами результаты, которые представлены на рис. 2, показывают, что клиренс креатинина увеличился в 1,64 раза ($3,05$ и $1,83$ мл/мин/кг; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных, что может свидетельствовать о развитии ранней стадии диабетической нефропатии.

Выявлено, что уровень экскреции белка с мочой ко второму месяцу увеличился в 3,6 раза (с $8,1$ до $28,9$ мг/сут; $p < 0,03$) (рис. 3). На 12-й нед эксперимента значение исследуемого показателя немного снизилось и находилось на уровне $25,9 \pm 0,1$ мг/сут. В группе контрольных животных (крысы с инъекцией физраствора) концентрация белка в моче колебалась на уровне $7,89$ – $8,01$ мг/сут, что соответствует физиологическим значениям.

Анализ скорости функционирования ЛДГ показал, что данный показатель вырос более чем в 6 раз в почках животных с ДН по сравнению с контрольной группой ($2,3$ и $14,5$ Е/г сырой массы; $p < 0,01$) (рис. 4, а).

Активность ЛДГ наблюдается и в цитоплазме, и в митохондриях (рис. 4, б), что подтверждают литературные сведения о субклеточной локализации исследуемого фермента. Электрофоретические исследования, проведенные в полиакриламидном геле с последующим проявлением на лактатдегидрогеназную активность, показали наличие в клетках почек обеих групп животных четырех форм фермента с R_f $0,04$; $0,18$; $0,26$ и $0,32$ (рис. 5).

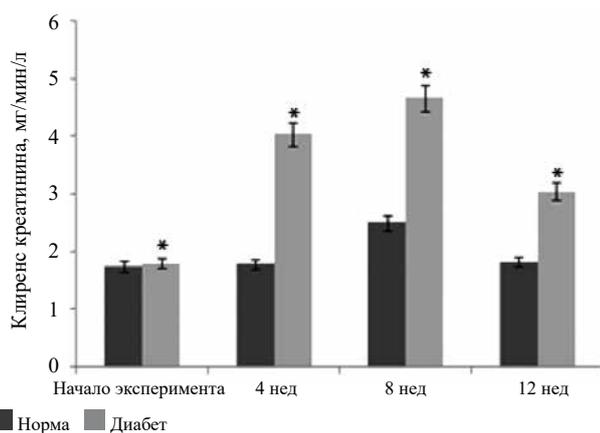


Рис. 2. Определение клиренса креатинина в сыворотке крови животных при длительной аллоксановой интоксикации. Здесь и на рис. 3, 4 «Норма» – здоровые крысы; «Диабет» – животные с аллоксановым диабетом. * $p < 0,05$

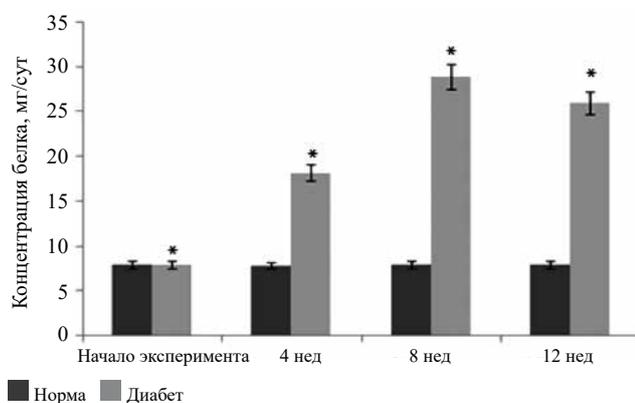


Рис. 3. Определение концентрации белка в моче у животных. * $p < 0,03$

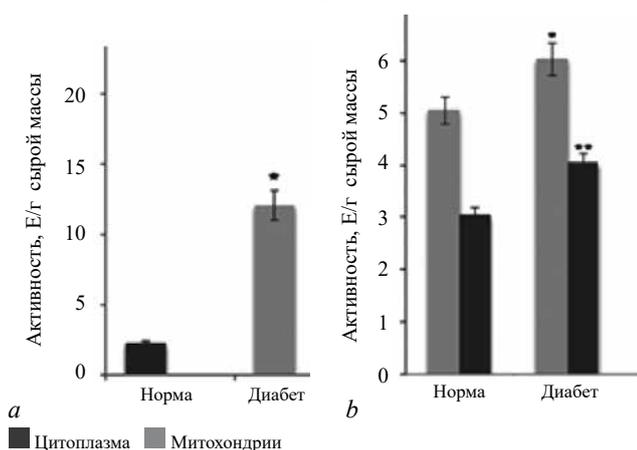


Рис. 4. Активность лактатдегидрогеназы в гомогенате (а), цитоплазме и митохондриях (b) почек крыс. * $p < 0,01$; ** $p \leq 0,03$

Для того чтобы оценить скорость работы генов, кодирующих субъединицы А и В лактатдегидрогеназы, была проведена ПЦР в реальном времени. Как показывает анализ полученных нами данных (рис. 6), оба гена активно транскрибируются в почках крыс

с диабетической нефропатией, но менее активны в почках здоровых животных. Причем экспрессия гена *LDHA* при развитии данной патологии увеличилась почти в 3 раза, а экспрессия гена *LDHB* – более чем в 4 раза.

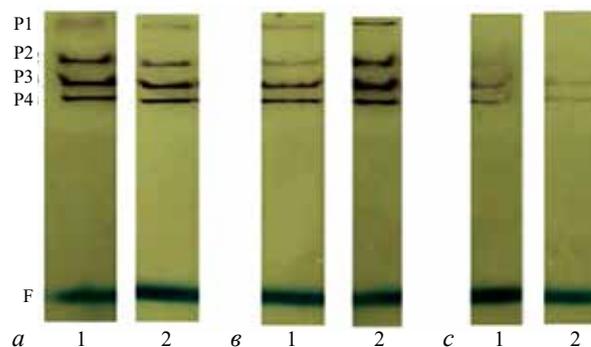


Рис. 5. Изоферментный состав лактатдегидрогеназы в клетках почек интактных крыс (1) и животных с длительной аллоксановой интоксикацией (2): а – гомогенат; б – цитоплазматическая фракция; с – митохондрии. P1–4 – белковые полосы; F – линия фронта

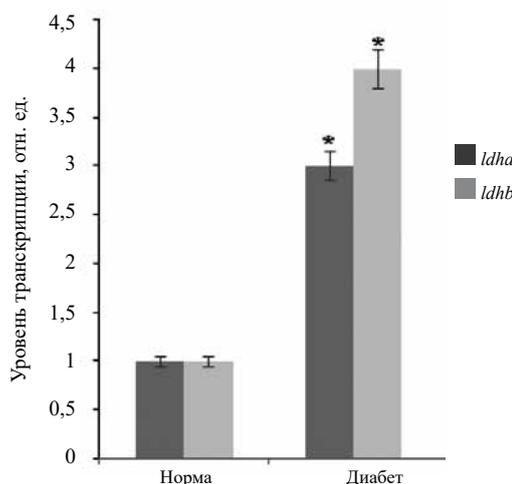


Рис. 6. Относительный уровень транскрипции генов *LDHA* и *LDHB* в почках здоровых крыс («Норма») и животных с диабетической нефропатией («Диабет»). * $p < 0,01$

ОБСУЖДЕНИЕ

Из анализа результатов биохимических исследований крови и мочи здоровых крыс и животных с длительной аллоксановой интоксикацией видно, что у последних на фоне развития сахарного диабета нарушилась работа почек. Таким образом, полученные данные подтверждают развитие у экспериментальной группы крыс диабетической нефропатии.

Увеличение активности ЛДГ в почках крыс с ДН может быть связано с необходимостью утилизации лактата, поступающего в почки из крови. Известно, что при сахарном диабете 1-го типа наблюдается значительное увеличение почечного глюконеогенеза,

основным субстратом для которого является именно молочная кислота, реадсорбируемая в почечных клубочках. Данный факт также объясняет причину накопления гликогена в «диабетических почках» [15]. Активность ЛДГ наблюдается и в цитоплазме, и в митохондриях, что подтверждает литературные данные о субклеточной локализации исследуемого фермента [16].

Небольшое повышение активности ЛДГ в митохондриях крыс с аллоксановым диабетом может быть связано с потребностью клетки в дополнительной энергии для адаптации организма к окислительному стрессу, вызванному введением аллоксана. Кроме того, известно, что ускорение митохондриального окисления молочной кислоты наблюдается при интенсивном развитии нервной системы, пищевой депривации и в условиях физического перенапряжения [17]. Достоверность полученных данных была подтверждена с помощью определения перекрестного загрязнения с помощью сукцинатдегидрогеназы (митохондриальный фермент) и алкогольдегидрогеназы (цитоплазматический маркер), которое составило примерно 11–14%. Данный факт свидетельствует об успешном проведении разделения фракций.

При изучении изоферментного состава ЛДГ было обнаружено четыре изоформы фермента в клетках почек обеих групп животных. Вероятно, увеличение активности ЛДГ при диабетической нефропатии не связано с синтезом дополнительных форм фермента, а является следствием перераспределения скорости функционирования между уже имеющимися изоформами. Интересно, что в цитоплазматической фракции как интактных (здоровых) крыс, так и животных с длительной аллоксановой интоксикацией также наблюдается наличие четырех форм фермента. Тогда как в митохондриях было обнаружено только две изоформы.

Анализ уровня экспрессии генов позволил выявить взаимосвязь данного показателя ($r_s = 1$) с активностью ЛДГ из клеток почек крыс в норме и при патологии. Из полученных результатов следует, что увеличение скорости функционирования лактатдегидрогеназы в почках крыс с длительной аллоксановой интоксикацией связано с усилением скорости транскрипции генов, кодирующих субъединицы А и В данного фермента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукция длительной аллоксановой интоксикации позволила определить ряд биохимических нарушений (уровень экскреции белка с мочой увеличился в 3,6 раза (с 8,01 до 28,94 мг/сут; $p < 0,03$), клиренс креатинина – в 1,64 раза (3,05 и 1,83 мл/мин/кг;

$p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных), связанных с развитием диабетической нефропатии, на фоне высокого содержания глюкозы в крови. Анализ активности ЛДГ показал, что данный показатель вырос более чем в 6 раз в почках животных с ДН по сравнению со здоровыми животными.

Это может быть связано с увеличением концентрации транскриптов генов, кодирующих субъединицы А и В данного фермента. При этом изменений изоферментного состава ЛДГ не обнаружено. Усиление работы ЛДГ, вероятно, необходимо для активизации почечного глюконеогенеза, основным субстратом для которого является именно молочная кислота, реадсорбируемая в почечных клубочках [17]. Таким образом, в ходе проведения исследования нами было выявлено увеличение скорости функционирования ЛДГ в почках крыс при ДН, что может быть связано с адаптацией их биохимического метаболизма к патологическому состоянию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Schmidt A.M. Highlighting diabetes mellitus: the epidemic continues. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(1):e1–e8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310221.
- Shen Z., Fang Y., Xing T., Wang F. Diabetic nephropathy: from pathophysiology to treatment. *J. Diabetes Res.* 2017;2379432. DOI: 10.1155/2017/2379432.
- Nagib A.M., Matter Y.E., Gheith O.A., Refaie A.F., Othman N.F., Al-Otaibi T. Diabetic nephropathy following posttransplant diabetes mellitus. *Exp. Clin. Transplant.* 2019;17(2):138–146. DOI: 10.6002/ect.2018.0157.
- Silva P.H.I., Mohebbi N. Kidney metabolism and acid-base control: back to the basics. *Pflugers Arch.* 2022;474(8):919–934. DOI: 10.1007/s00424-022-02696-6.
- Clark A.J., Parikh S.M. Mitochondrial metabolism in acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2020;40(2):101–113. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.01.002.
- Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed. Res. Int.* 2021;1497449. DOI: 10.1155/2021/1497449.
- Osis G., Traylor A.M., Black L.M., Spangler D., George J.F., Zarjou A. et al. Agarwal expression of lactate dehydrogenase A and B isoforms in the mouse kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2021;320(5):F706–F718. DOI: 10.1152/ajprenal.00628.2020.
- Ighodaro O.M., Adeosun A.M., Akinloye O.A. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Kaunas).* 2017;53(6):365–374. DOI: 10.1016/j.medic.2018.02.001.
- Djafarzadeh S., Jakob S.M. Isolation of intact mitochondria from skeletal muscle by differential centrifugation for high-resolution respirometry measurements. *J. Vis. Exp.* 2017;121:55251. DOI: 10.3791/55251.
- Епринцев А.Т., Федорин Д.Н., Селиванова Н.В. Молеку-

- лярные аспекты формирования олигомерной структуры сукцинатдегидрогеназы. Воронеж: Центрально-Черноземное кн. изд-во, 2016:263.
11. Piechota J., Jelski W., Orywal K., Mroczko B. The comparison of total bile acid concentration and alcohol dehydrogenase activity as markers of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Biochim. Pol.* 2021;69(1):173–176. DOI: 10.18388/abp.2020_5841.
 12. Епринцев А.Т., Бондарева И.Р., Селиванова Н.В. Уровни экспрессии и активность изоферментов лактатдегидрогеназы печени крыс при аллоксановом диабете. *Биомедицинская химия.* 2022;68(1):33–38. DOI: 10.18097/RBMC20226801032.
 13. Toni L.S., Garcia A.M., Jeffrey D.A., Jiang X., Stauffer B.L., Miyamoto Sh.D. et al. Optimization of phenol-chloroform RNA extraction. *MethodsX.* 2018;5:599–608. DOI: 10.1016/j.mex.2018.05.011.
 14. Wittmeier P., Hummel S. Agarose gel electrophoresis to assess PCR product yield: comparison with spectrophotometry, fluorometry and qPCR. *Biotechniques.* 2022;72(4):155–158. DOI: 10.2144/btn-2021-0094.
 15. Kume S., Araki S.I., Ugi S., Morino K., Koya D., Nishio Y. et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *Journal of Diabetes Investigation.* 2019;10(4):1032–1040. DOI: 10.1111/jdi.12977
 16. Young A., Oldford C., Mailloux R. J. Lactate dehydrogenase supports lactate oxidation in mitochondria isolated from different mouse tissues. *Redox Biol.* 2020;28:101339. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101339.
 17. Glancy B., Kane D.A., Kavazis A.N., Goodwin M.L., Willis W.T., Gladden L.B. Mitochondrial lactate metabolism: history and implications for exercise and disease. *J. Physiol.* 202;599(3):863–888. DOI: 10.1113/JP278930.

Информация об авторах

Епринцев Александр Трофимович – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии и физиологии клетки, ВГУ, г. Воронеж, bc366@bio.vsu.ru, <http://orcid.org/0009-0007-7339-7773>

Пресняков Евгений Сергеевич – студент 6-го курса, медико-биологический факультет, ВГУ, г. Воронеж, bc366@bio.vsu.ru

Селиванова Наталия Владимировна – канд. биол. наук, доцент, кафедра биохимии и физиологии клетки, ВГУ, г. Воронеж, kir2202@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7148-3415>

(✉) Селиванова Наталия Владимировна, kir2202@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.02.2023;
одобрена после рецензирования 17.05.2023;
принята к публикации 14.09.2023