

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ, ПРОИНСУЛИНА И ИНСУЛИНА В КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ РОССИЙСКОЙ АРКТИКИ

© 2021 г. Ф. А. Бичкаева, Т. Б. Коваленко, А. А. Бичкаев, Б. А. Шенгоф, Т. В. Третьякова

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики

имени академика Н. П. Лаврова УрО РАН», г. Архангельск, Россия

**Введение.** Проживание в экстремальных природно-климатических условиях Арктики способствует формированию особого типа метаболизма глюкозы и его регулирующих звеньев, однако научной информации о возрастных изменениях вышеупомянутых процессов недостаточно.

**Цель.** Изучить возрастные изменения уровня глюкозы и его регулирующих звеньев – проинсулина и инсулина у жителей Севера.

**Методы.** В поперечном многоцентровом исследовании приняли участие 1 058 практически здоровых лиц обоих полов 16–74 лет, 629 из которых постоянно проживают в арктическом (АР) и 429 – в приарктическом (ПР) регионах. Обследуемые были поделены на возрастные группы 16–21, 22–35, 36–45, 46–60 и 61–74 лет. В сыворотке крови иммуноферментным методом определено содержание проинсулина и инсулина, а методом спектрофотометрического анализа – уровень глюкозы. Для оценки наличия инсулино-резистентности рассчитывали величины проинсулин/инсулин и индекса HOMA. Статистический анализ данных проводили с помощью критерия Манна – Уитни с коррекцией по Бонферрони и корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

**Результаты.** С возрастом у северян содержание глюкозы в крови повышалось, но у обследованных в возрасте 16–21 года в ПР по сравнению со сверстниками в АР ее уровень был значимо выше, а у лиц с 22–35 до 61–74 лет (кроме 46–60-летних) региональные различия сглаживались. В АР статистически значимое повышение уровня глюкозы начиналось не в 36–45 лет, как в ПР, а в 22–35 лет. Доля лиц с повышенным содержанием глюкозы в 46–60 и 61–74 года была больше в АР, чем в ПР (22,5 % и 33,3 % против 14,7 % и 27,9 %), что сочеталось со смещением уровня проинсулина в сторону сверхнормативного значения (37,5% и 33,3 % против 24,7% и 28,8%), инсулина – ниже нормативного (57,5% и 53,8 % против 74,0% и 36,8%).

**Выводы.** Снижение утилизации глюкозы у северян с возрастом сопровождалось понижением интенсивности процессинга проинсулина в инсулин, что, по-видимому, говорит о раннем истощении функциональной и рецепторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и может отражать скрытые формы нарушений гомеостаза глюкозы, причем более выраженные у жителей АР.

*Ключевые слова:* глюкоза, проинсулин, инсулин, возраст, Арктика

## AGE-RELATED CHANGES IN BLOOD CONCENTRATIONS OF GLUCOSE, PROINSULIN AND INSULIN AMONG RESIDENTS OF THE RUSSIAN ARCTIC

F. A. Bichkaeva, T. B. Kovalenko, A. A. Bichkaev, B. A. Shengof, T. V. Tretyakova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Arkhangelsk, Russia

**Introduction:** Extreme natural and climatic conditions of the Arctic have led to development of a special type of glucose metabolism and its regulating links, although the evidence on age-related changes in these mechanisms among Arctic residents is still scarce.

**Aim:** To study age-related changes in blood concentrations of glucose, proinsulin and insulin in residents of Russian circumpolar territories.

**Methods:** In total 1 058 healthy individuals of both genders aged 16-74 years took part in a multicenter cross-sectional study. Of them, 629 permanently lived in the Arctic region while 429 were residents of the Subarctic areas. By age the participants were classified as 16-21, 22-35, 36-45, 46-60 and 61-74 years old. Concentrations of proinsulin and insulin were determined by the enzyme immunoassay methods while glucose level was assessed by spectrophotometric analysis. Between group differences in numeric characteristics were analyzed using Mann-Whitney tests with Bonferroni correction. Associations between variables were studied by non-parametric correlation analysis.

**Results.** Blood glucose concentration increased with age. Among the 16-21-year-olds, higher concentrations of glucose was observed among Subarctic residents. Regional differences reduced in parallel with age. In the Arctic region, an increase in blood glucose in comparison with the youngest group began from 22-35 years while in the Subarctic region. The proportion of people with high glucose levels in age-groups 46-60 and 61-74 years was greater among the Arctic residents compared with their Subarctic counterparts (22.5% and 33.3 % vs. 14.7% and 27.9 %). This was combined with greater proportions of people in the AR with increased proinsulin levels (37.5% and 33.3 % vs. 24.7% and 28.8%) and decreased levels of insulin (57.5% and 53.8 % vs. 74.0 and 36.8 %).

**Conclusion:** A gradual decrease in glucose utilization with age seems to be associated with a decrease in the intensity of proinsulin processing into insulin suggesting early depletion of the functional and receptor activity of pancreatic  $\beta$ -cells. The changes were more pronounced among the residents of the Arctic areas compared to their Subarctic counterparts.

*Key words:* glucose, proinsulin, insulin, age, Arctic

### Библиографическая ссылка:

Бичкаева Ф. А., Коваленко Т. Б., Бичкаев А. А., Шенгоф Б. А., Третьякова Т. В. Возрастные изменения уровня глюкозы, проинсулина и инсулина в крови у жителей российской Арктики // Экология человека. 2021. № 4. С. 30–39.

### For citing:

Bichkaeva F. A., Kovalenko T. B., Bichkaev A. A., Shengof B. A., Tretyakova T. V. Age-Related Changes in Blood Concentrations of Glucose, Proinsulin and Insulin among Residents of the Russian Arctic. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 4, pp. 30-39.

## Введение

Согласно подсчетам Всемирной организации здравоохранения сегодня по всему миру насчитывается 422 млн взрослых, страдающих сахарным диабетом (СД), для сравнения в 1980 году их было 108 млн и, по прогнозам, к 2030 году будет более 300 млн человек [17, 19]. Так, высокая распространенность СД выявлена в азиатских [21, 23] и европейских [18, 19, 27] странах. Заметное увеличение числа больных диабетом отмечается в странах Австралии и Африки [18, 25]. Численность пациентов с СД в Российской Федерации (РФ) с 2000 года выросла в 2,2 раза и на 01.01.2019 года составила 4 584 575 (3,12 % населения РФ) [15]. Рост распространенности СД отмечен и на территории арктического региона, где она, по исследованиям 1960–2000 годов, была низкой, особенно среди аборигенного населения, и составляла, например, среди якутов 0,5–0,75 % [3], а среди чукчей и эскимосов Чукотки – 1,8 на 1 000 человек. По сведениям 1994 года среди населения пос. Нельмин-Нос было зарегистрировано всего три случая СД, а к 2008 году их число возросло до 12 [28]. Начиная с 2007 года СД является одним из распространенных эндокринных заболеваний у северян, в частности, распространенность его в Ямало-Ненецком автономном округе составила 2 723,9 человека на 100 тысяч населения, в Ненецком автономном округе – 3 204,7 человека и еще больше в Архангельской области – 3 884,8 человека на 100 тысяч населения [6]. Распространенность СД 2-го типа увеличивается с возрастом и достигает максимума в возрасте 60–74 лет [30].

Как известно, инсулинорезистентность (ИР) является ключевым фактором развития СД 2-го типа. Более ранними исследованиями было установлено, что при проживании в условиях Арктики и Крайнего Севера концентрация глюкозы в крови людей снижалась до величин, характерных для нижней границы физиологической нормы на фоне снижения концентрации инсулина [11]. Результаты наших более ранних исследований [2] свидетельствуют о том, что смещение уровня проинсулина, инсулина в сторону низких значений, особенно у оседлых аборигенов Севера, составило 15,0 % относительно 8,0 % у кочующих. Вместе с тем, по многочисленным данным, у северян с возрастом по уровню глюкозы и инсулина встречаются противоречивые данные [4, 16, 24, 26, 29], что требует уточнения возрастных изменений гормонов поджелудочной железы и их роли в обеспечении уровня глюкозы, особенно для лиц арктических (заполярных) территорий. Это связано с переходом их на «европейский» тип питания с уменьшением в рационе доли белков и преобладанием жиров и углеводов, что может влиять на ферментные системы, изменяя активность метаболических процессов.

Вышеперечисленные изменения вносят коррективы в выдвинутую Л. Е. Паниным концепцию о формировании «полярного метаболического типа»,

необходимого при высокой степени адаптации к экстремальным факторам Севера и обеспечивающего снижение риска развития метаболических заболеваний [11]. Следовательно, изучение содержания глюкозы и ее регулирующих звеньев (проинсулин и инсулин) на современном этапе является актуальным для понимания возрастных трансформаций в гомеостазе глюкозы при адаптации организма к условиям Севера различных климатогеографических территорий.

Цель работы – оценка изменений уровня глюкозы и его регулирующих звеньев – проинсулина и инсулина у жителей циркумполярных территорий в зависимости от возраста на современном этапе.

## Методы

Проведено поперечное исследование по материалам 20 экспедиций 2009–2020 годов, маршрут которых охватывал следующие территории: арктический регион (АР) – п. Нельмин-Нос Ненецкого автономного округа (67°59' с. ш.), п. Несь (66°36' с. ш.) Заполярного района; д. Совполье (65°18' с. ш.), д. Сояна (65°46' с. ш.), с. Долгощелье (66°02' с. ш.) Мезенского района – представили 22 % обследуемых лиц; Ямало-Ненецкий автономный округ – с. Сёяха (70°10' с. ш.) Ямалского района, г. Надым (65°32' с. ш.), с. Ныда (66°37' с. ш.), с. Нори (66°09' с. ш.) Надымского района; с. Гыда (70°54' с. ш.), с. Газ-Сале (67°22' с. ш.), п. Тазовский (67°21' с. ш.), с. Антипаюта (69°06' с. ш.) Тазовского района; с. Толька (64°00' с. ш.), с. Красноселькуп (65°42' с. ш.) Красноселькупского района – представили 78 % обследуемых лиц. Из них 55 % составили аборигенное (ненцы, коми) и 45 % местное европеоидное население. Приарктический регион (ПР) был представлен местным (русским) населением, жители которого родились и выросли на территориях г. Архангельск (64°54' с. ш.), п. Пинега (64°41' с. ш.), п. Коноша (60°58' с. ш.), с. Рикасиха (64°32' с. ш.) Архангельской области; доли обследуемых лиц региона составили соответственно 30, 25, 20 и 25 %. Обследованы 1 058 человек в возрасте 16–74 лет.

В исследовании применяли критерии исключения – пришлое население, наличие СД, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней щитовидной железы, острых патологических состояний и обострения хронических болезней. Все лица были из числа добровольцев и дали согласие на участие в исследовании, которое было одобрено комиссией по биомедицинской этике (заседание этического комитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН от 28.12.2017) и проведено согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000). Добровольцы были заранее проинформированы о предстоящем исследовании и пришли на фельдшерско-акушерский пункт в день обследования. Первоначально проводился физикальный

осмотр врачами (Лобанов А. А., Попов А. И., Дубинин К. Н., Андоронов С. В., Кочкин Р. А.), на основании заключения которых делался вывод о состоянии их здоровья и определялось участие в исследовании. Сбор биологического материала проводился во время медосмотра с соблюдением всех правил забора крови с 8.00 до 10.00 часов натошак в вакутайнеры Beckton Dickinson BP. Одновременно было проведено анкетирование, касающееся возраста, антропометрических данных, наличия хронических заболеваний, стажа работы, вредных привычек, уровня физической активности, характера питания и др.

Согласно классификации, принятой на VII Всесоюзной конференции АПН СССР (Москва, 1965) по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии [1], обследованные лица были разделены на возрастные группы (табл. 1).

Таблица 1

Обследуемые возрастные группы			
Группа	Возраст, лет	Количество обследуемых лиц	
		ПР (местное русское население, %)	АР (аборигены / неаборигены, %)
1-я	16–21 (юношеский)	60	50 (55 / 45)
2-я	22–35 (1-й период зрелого)	80	155 (57 / 43)
3-я	36–45 (2-й период зрелого)	89	151 (60 / 40)
4-я	46–60 (3-й период зрелого)	120	175 (54 / 46)
5-я	61–74 (пожилой)	80	98 (52 / 48)

Иммуноферментным методом с помощью наборов DRG Instruments GmbH на планшетном анализаторе для иммуноферментного анализа (ИФА, ELISYS Uno, Human GmbH, Германия) и фотометре StatFax 303 (США) в сыворотке крови определяли содержание проинсулина (ПроИнс, норма 0,7–4,3 пмоль/л) и инсулина (Инс, норма 2,1–22 мкЕд/мл). В сыворотке крови методом спектрофотометрического анализа на биохимическом анализаторе «ФУРУНО СА-270» (Япония), анализаторах «Биолаб-100» (Россия), «Cary 50 Scan» (Австралия) определены уровни глюкозы (Глю, норма 3,9–6,1 ммоль/л) с использованием наборов Chronolab AG (Швейцария). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) рассчитывали индекс НОМА (Глю натошак (ммоль/л) × Инс натошак (мкЕд/мл)/22,5; норма не более 2,86) и величину проинсулин/инсулин (ПроИнс/Инс).

Статистический анализ собранных данных выполнялся в программе IBM SPSS Statistics 22.0 [9]. Полученные выборки проверялись на нормальность распределения по результатам критерия Шапиро — Уилка. В связи с тем, что была выявлена асимметрия распределения, рассчитывались медианы (Me), 25-й и 75-й перцентили. Статистическая значимость региональных различий между аналогичными возрастными группами определялась с помощью

критерия Манна — Уитни. Категориальные данные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Оценку статистически значимых различий между пятью независимыми возрастными группами выполняли с использованием критерия Крускала — Уоллиса (H-тест). При обнаружении различий между группами проводились попарные сравнения с помощью критерия Манна — Уитни. Для удержания ошибки первого типа в пределах 5 % использовали поправку Бонферрони. Корректировка значений уровня статистической значимости производилась по формуле:  $pA = p \times m$ , где  $p$  — уровень статистической значимости;  $pA$  — скорректированное значение  $p$ ;  $m$  — число сравнений. Оценку связи возраста в виде непрерывной величины и изучаемых параметров осуществлялась с применением непараметрического корреляционного анализа с расчетом коэффициента Спирмена ( $r$ ). [10].

### Результаты

По результатам нашего исследования выявлен статистически значимо высокий уровень глюкозы у обследуемых 1-й группы ПР по сравнению с уровнем аналогичной возрастной группы АР с последующим сглаживанием региональных различий (табл. 2). В АР наименьшие уровни глюкозы были отмечены у лиц юношеского возраста со статистически значимо низкими значениями по сравнению с более старшими возрастными группами. Между лицами 2-й и 3-й групп как ПР, так и АР в уровнях глюкозы значимые различия не были отмечены, но в обоих регионах были зарегистрированы низкие его значения относительно лиц 4-й и 5-й групп. В ПР повышение ее уровня происходило менее интенсивно: в юношеском возрасте, где содержание глюкозы было наименьшим, отмечены значимые различия только относительно лиц 4-й и 5-й групп. Помимо всего прочего у лиц 2-й группы ее содержание было ниже, чем у лиц 4-й и 5-й групп, а у лиц 5-й группы ниже, чем у лиц 3-й и 4-й групп. При этом с возрастом наблюдалось увеличение доли лиц с содержанием глюкозы выше нормативного, а в старших возрастных группах (4-й и 5-й) она была больше в АР, чем в ПР (см. рис. 1).

Известно, что основным регулятором метаболизма глюкозы и ее содержания в периферической крови является инсулин, содержание которого зависит от интенсивности синтеза проинсулина. При анализе возрастной динамики уровня проинсулина у лиц юношеского возраста ПР отмечено, что ее значения не выходили за рамки интервала нормы, а в АР были смещены к верхней границе нормы и доля лиц с его сверхнормативным значением составила 47,1 %. У лиц зрелого возраста в ПР значимых изменений в содержании проинсулина не выявлено (максимальный его уровень был в 3-й группе). Значимое его снижение относительно лиц 1-й группы выявлено в АР. Следует отметить, что уровень проинсулина выше нормативных значений в ПР был выше, чем в АР (см. рис. 1). В ПР его уровень был выше в группах 3-й и

Таблица 2

Средние значения глюкозы, проинсулина и инсулина в сыворотке крови у клинических здоровых жителей приарктического (ПР) и арктического (АР) регионов Севера России, Ме (25; 75)

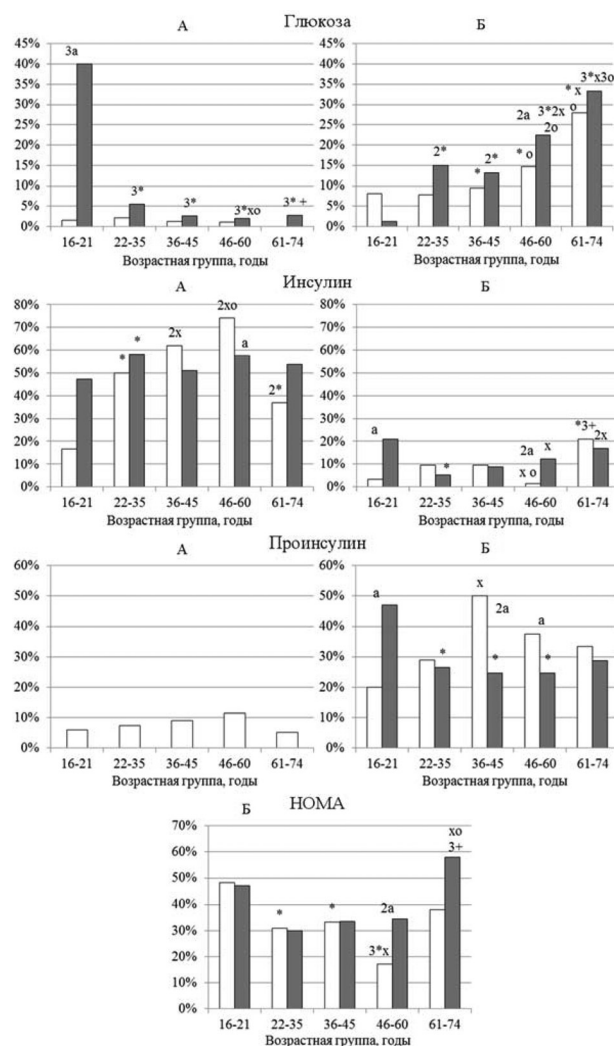
Показатель, норма	Возрастная группа, лет						Уровень значимости различий	
	Регион	18–21 (1)	22–35 (2)	36–45 (3)	46–60 (4)	61–74 (5)	Между возрастными группами	Между аналогичными возрастными группами ПР и АР
п (человек)	ПР	60	80	89	120	80		
	АР	50	155	151	175	98		
Глюкоза (Глю) 3.9–6.1 ммоль/л	ПР H=22.719 p=0.000	4,6 (4,23; 5,06)	4,67 (4,27; 5,12)	4,77 (4,41; 5,20)	4,85 (4,38; 5,30)	5,04 (4,62; 5,75)	1–3=0.047 1–4=0.050 1–5<0.000 2–4=0.050 2–5<0.000 3–5=0.032 4–5=0.048	1–1<0.001 2–2=0.070 4–4=0.025
	АР H=384.625 p=0.000	3,47 (3,05; 3,93)	4,67 (4,16; 5,29)	4,72 (4,29; 5,27)	4,95 (4,39; 5,57)	5,08 (4,56; 5,79)	1–2<0.001 1–3<0.001 1–4<0.001 1–5<0.001 2–4<0.001 2–5<0.001 3–4=0.01 3–5<0.001	
Проинсулин (ПроИнс) 0.7–4.3 пмоль/л	ПР H=2.043 p=0.728	2.80 (1.70; 3.30)	2.80 (1.81; 4.02)	3.32 (1.78; 7.93)	2.90 (2.20; 4.58)	2.75 (2.33; 3.91)	Z3	3–3=0.005 4–4<0.001
	АР H=8.527 p=0.004	3.17 (2.15; 7.83)	2.21 (1.71; 3.78)	2.29 (1.45; 3.51)	2.25 (1.50; 3.49)	2.64 (1.91; 4.10)	1–3=0.043 1–4=0.048 4–5=0.061	
Инсулин (Инс) 2.1–22.0 мкЕд/мл	ПР H=40.372 p=0.000	11.22 (8.80; 13.43)	8.03 (5.28; 13.51)	6.68 (5.09; 11.22)	5.82 (3.33; 8.10)	10.57 (4.58; 16.54)	1–2=0.038 1–3<0.001 1–4<0.001 2–4=0.043 3–4=0.049 4–5=0.043	4–4=0.002 5–5=0.081
	АР H=40.223 p=0.0377	12.16 (5.44; 19.48)	6.48 (3.57; 12.88)	7.80 (4.32; 13.19)	7.21 (4.42; 13.40)	7.00 (4.49; 16.12)	1–2=0.035 1–4=0.050	
ПроИнс/Инс усл. ед.	ПР H=2.982 p=0.561	0.62 (0.39; 0.65)	0.60 (0.46; 0.87)	0.67 (0.39; 1.85)	0.64 (0.50; 1.10)	0.61 (0.41; 0.85)	Z3	3–3=0.018 4–4<0.001
	АР H=17.892 p=0.001	0.78 (0.42; 1.29)	0.53 (0.40; 0.93)	0.56 (0.32; 0.79)	0.45 (0.32; 0.82)	0.56 (0.39; 0.80)	1–3=0.050 1–4=0.040 2–4=0.049	
НОМА <2,86 усл. ед.	ПР H=39.211 p=0.0000	2.27 (1.69; 2.68)	1.54 (1.02; 2.83)	1.44 (1.01; 2.54)	1.06 (0.63; 1.65)	2.52 (1.04; 3.79)	1–2=0.044 1–3=0.04 1–4<0.001 2–4=0.03 3–4=0.04 4–5=0.02	4–4<0.001 5–5=0.084
	АР H=7.552 p=0.0109	2.26 (1.11; 4.09)	1.35 (0.66; 2.66)	1.56 (0.87; 2.75)	1.55 (0.90; 2.87)	1.46 (0.88; 3.76)	1–2=0.046 2–4=0.050	

Примечание. п – число испытуемых в группе, р – статистическая значимость различий с использованием критерия Краскела – Уоллиса (H-тест) с поправкой Бонферрони ( $p < 0,05$ ), Z3 – статистически незначимые результаты.

4-й относительно аналогичных возрастных групп АР. У лиц пожилого возраста (5-я группа), при отсутствии значимых региональных различий и с одинаковыми сверхнормативными значениями, изменения в уровне проинсулина были противоположными – в ПР незначимое снижение по сравнению с лицами 4-й группы, а в АР его повышение (см. табл. 2).

Поскольку одной из причин гиперпроинсулинемии является снижение эффективности процессинга

проинсулина в инсулин, нами был проведен анализ содержания инсулина в возрастном аспекте у жителей ПР и АР. Следует отметить, что изменение в содержании инсулина в отличие от проинсулина с возрастом носило противоположный юношескому возрасту характер, однако по средним значениям не превышало лимита нормы (см. табл. 2). Так, в отличие от проинсулина у лиц юношеского возраста обоих регионов уровень инсулина при незначимых



■ — AP; □ — PR; статистическая значимость различий ( $p = 0.05$ ) относительно лиц: \* — 16–21 года; x — 22–35 лет; o — 36–45 лет; + — 46–60 лет; a — между регионами ( $p = 0.05$ ); \*x o + —  $p < 0.05$ ; 2\*2x 2o 2+ —  $p < 0.01$ ; 3\*3x 3o 3+ —  $p < 0.001$ ; А — в сторону ниже нормативных значений, В — в сторону сверхнормативных значений.

Рис. 1. Распределение частоты отклонений от нормы уровня глюкозы, проинсулина, инсулина и индекса НОМА у клинически здоровых жителей приарктического (ПР) и арктического (АР) регионов Севера России с учетом возраста

региональных различиях был максимальным по сравнению с остальными возрастными группами. При этом пределы колебаний уровня инсулина были расширены как в сторону выше нормативных значений, так и ниже нормативных (см. рис. 1). Во всех группах зрелого возраста отмечено снижение уровня инсулина в крови по сравнению с юношеским возрастом, и доля лиц со значениями ниже нормативных в АР незначимо снижалась, а со значениями выше нормативных повышалась. В ПР, наоборот, уровень инсулина со значениями ниже нормативных повышался (с 50,0 до 74,0 %), а выше нормативных снижался (с 9,5 до 1,3 %). Однако в ПР статистически значимы изменения относительно лиц 1-й группы, а в АР лишь 2-й. При этом в ПР его содержание было минимальным у лиц 4-й и статистически значимо ниже у лиц 2-й и 3-й групп. У лиц пожилого возраста при отсутствии

значимых региональных различий статистически значимое повышение уровня инсулина отмечено в ПР, а незначимое его снижение — в АР относительно лиц 4-й группы. С возрастом у лиц обоих регионов частота регистрации пониженных уровней инсулина уменьшилась (в ПР до 36,8 % и в АР до 53,8 %), а повышенных увеличилась до 21,1 % в ПР и до 16,9 % в АР (см. рис. 1).

Выявленные изменения в содержании инсулина, по нашему мнению, связаны со снижением интенсивности процессинга проинсулина в инсулин, что доказано соотношением проинсулин/инсулин (Про-Инс/Инс) в возрастном аспекте. Показано, что у лиц юношеского возраста обоих регионов ее значения были минимальными в АР по сравнению с лицами 3-й и 4-й групп и у лиц 4-й группы по сравнению с лицами 2-й, а в ПР значимых изменений не отмечено, но во всех возрастных группах она была смещена в сторону высоких значений, особенно у лиц 2-й группы. Следовательно, значимое смещение с возрастом в обоих регионах величины ПроИнс/Инс происходило за счет высоких уровней проинсулина и низких инсулина (см. табл. 2).

На основании данных гликемии и инсулинемии натошак было рассчитано значение индекса НОМА, который более информативен при выявлении ИР у лиц, имеющих нарушения в углеводном обмене [22]. Показано, что у лиц юношеского возраста ПР и АР его значение было наибольшим. В то же время у лиц зрелого возраста его значение снижалось, но в ПР статистически значимо относительно юношеского возраста, также у лиц 4-й группы относительно лиц 2-й и 3-й, а у лиц 5-й группы значимо повышалось по сравнению с лицами 4-й. Аналогичные изменения были установлены у представителей АР, но статистически значимое снижение наблюдалось у лиц 2-й группы по сравнению с лицами 1-й, а повышение — у лиц 4-й и 5-й групп относительно лиц 2-й (см. табл. 2). Несмотря на снижение величины НОМА с возрастом, доля с превышением ее нормы среди лиц зрелого и пожилого возраста была высокой и составила в ПР 31,0; 33,3; 17,1 и 38,1 % против 30,1; 33,6; 34,6 и 57,9 % в АР (см. рис. 1).

На рис. 2 демонстрируются скаттерграммы разной зависимости изменений уровней гормонов поджелудочной железы (ПЖ) и глюкозы от возраста у жителей ПР и АР. Как видно из рисунка, «облако» показывает на сильную последовательную корреляционную зависимость уровня глюкозы (от более низких концентраций к высоким) от возраста, особенно в период зрелого возраста, когда происходят наиболее существенные изменения ее уровня. У жителей ПР расплывчатое «облако» указывает на отсутствие четких возрастных закономерностей, хотя «уплотненность» также приходится на период зрелого возраста. При этом у северян смещение вниз и уплотнение «облака» уровней инсулина с незначительными ее «выбросами» вверх указывает на его зависимость от возраста, но при более низ-

ких концентрациях. Причем «уплотнение» значений инсулина происходит в период зрелого возраста, что согласуется с возрастными изменениями в обоих регионах, особенно в АР. Напротив, у жителей АР, в меньшей степени ПР, взаимосвязь проинсулина и величины ПроИнс/Инс с возрастом в форме «полоски» с ее «уплотнением» говорит о сильной корреляционной зависимости (по сравнению с инсулином) во все возрастные периоды, особенно в зрелом возрасте (см. рис. 2 и 3). Аналогичная с инсулином зависимость установлена и в величине индекса НОМА, однако в отличие от инсулина с возрастом снижается ее «плотность» с «выбросами» вверх, что подтверждает наличие скрытых форм нарушений в гомеостазе глюкозы в обоих регионах, особенно в АР (см. рис. 2).

### Обсуждение результатов

Проведенный нами анализ уровня глюкозы и гормонов ПЖ в крови у жителей Арктики показал его соответствие значениям нормы и был сходным со среднеширотными значениями, но не вписывался

в параметры «полярного метаболического типа», установленного ранее у северян, отражающего склонность к развитию гипогликемии [5, 11]. Отмеченное повышение уровня глюкозы с возрастом у лиц обоих регионов сочеталось со смещением уровня проинсулина в сторону выше нормативных значений, а инсулина ниже нормативных, особенно у лиц 3-й и 4-й групп в ПР и 2-й и 5-й в АР, и доказано высокими значениями ПроИнс/Инс и индекса НОМА. По нашему мнению, это говорит, с одной стороны, о недостаточной конверсии проинсулина в инсулин, а с другой — о выраженной дисфункции  $\beta$ -клеток ПЖ, что является ранним маркером ИР на дорецепторном уровне, характерным для СД 2-го типа. По всей вероятности, это связано со снижением активности специфических эндопептидаз (конвертаз РС2, РС3), экзопептидаз (карбоксипептидазы Н), интенсивности экзоцитоза (выброса Инс в кровь), что подтверждается большей встречаемостью среди них лиц с гипергликемией на фоне гиперпроинсулинемии и гипоинсулинемии [12]. При этом  $\beta$ -клетки ПЖ компенсируют резистентность к инсулину за

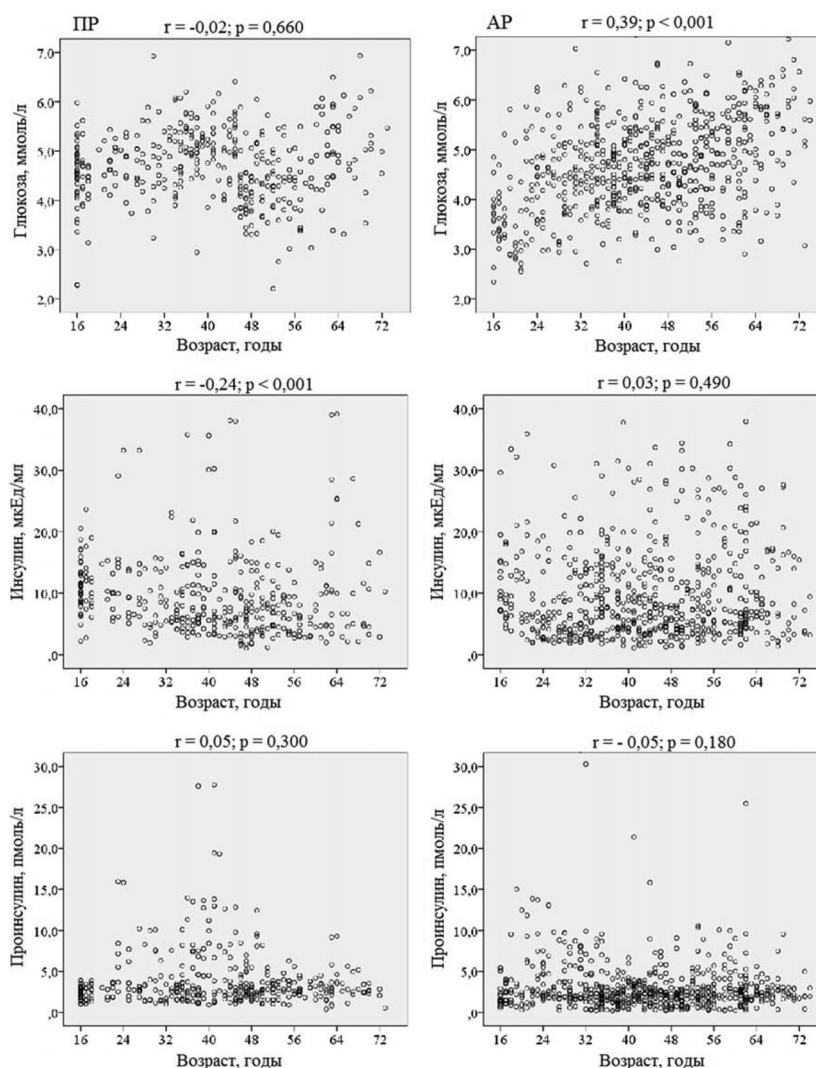


Рис. 2. Зависимость уровня глюкозы, инсулина и проинсулина в крови от возраста у клинически здоровых жителей приарктического и арктического регионов Севера России

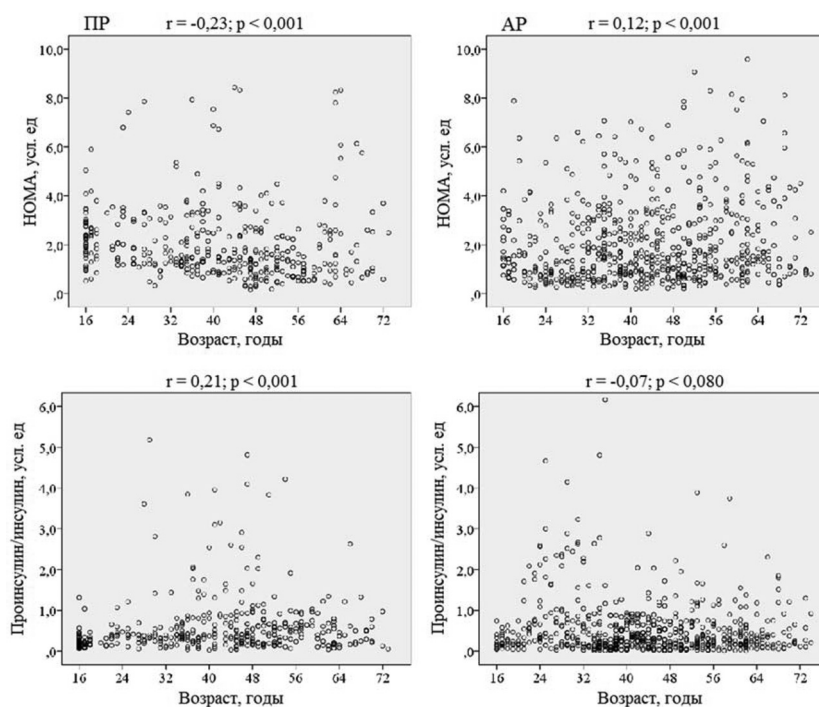


Рис. 3. Зависимость величин индекса НОМА и ПроИнс/Инс от возраста у клинически здоровых жителей приарктического и арктического регионов Севера России

счет увеличения неактивного инсулина, что может снижать секреторную активность  $\beta$ -клеток [20] с возрастом вследствие значительных изменений инсулоцитов. Кроме того, смещение величины индекса НОМА в сторону выше нормативных значений в обоих регионах подтверждает наличие скрытых форм нарушений в гомеостазе глюкозы, особенно у лиц АР, что было показано прямыми корреляционными связями в АР и отрицательными в ПР, за исключением проинсулина и величины ПроИнс/Инс (см. рис. 2 и 3). При нормальном гомеостазе глюкозы конверсия проинсулина в значительной степени завершается до секреции, таким образом, доля проинсулина в периферическом кровотоке составляет в норме 10–30 % от концентрации циркулирующего в крови инсулина и увеличивается с резистентностью к инсулину на начальной стадии развития СД [18, 20].

Кроме того, с возрастом активация латерального гипоталамуса приводит к более выраженной стимуляции секреции инсулина [14]. Однако результаты нашего исследования показали, что снижение активации с возрастом  $\beta$ -клеток ПЖ приводит к гиперпроинсулинемии, и, как следствие, истощаются физиологические возможности инсулярного аппарата, что способствует появлению в крови малоактивных форм инсулина, приводящих к снижению утилизации глюкозы. Кроме того, по-видимому, у северян с возрастом высокая активность симпатoadреналовой системы приводит к изменению функциональной активности клеточных мембран и снижению чувствительности инсулиновых рецепторов [13].

Ранее в работе других исследователей было установлено, что потеря чувствительности к инсу-

лину начинается с мышечной ткани, затем жировой и печеночной [18]. По нашему мнению, на основе результатов проведенного исследования, с возрастом при повышении уровня глюкозы, низком уровне инсулина и высоком проинсулина у северян максимальной ИР обладает мышечная ткань, а минимальной печень и жировая ткань. Поэтому с возрастом у северян при начинающемся истощении секреторной функции  $\beta$ -клеток, относительном уменьшении гиперинсулинемии и увеличении гиперпроинсулинемии сначала снижается функция захвата глюкозы мышечной тканью, затем страдает гликогенсинтетическая функция печени, а в последнюю очередь снижается липолитическая функция жировой ткани.

Следовательно, развитие ИР у северян с возрастом, по нашему мнению, происходит как на дорецепторном уровне, обусловленное выбросом  $\beta$ -клетками ПЖ в кровь проинсулина вместо инсулина, так и на рецепторном уровне, связанное с уменьшением числа рецепторов инсулина на поверхности клетки, что может быть связано с повышением избыточной массы тела и питанием с включением быстро усваиваемых углеводов [20]. Вместе с тем ранее в северных популяциях преимущественно белковый тип питания способствовал снижению нагрузки на  $\beta$ -клетки ПЖ и развитию ИР в тканях для сохранения гомеостаза глюкозы при ее низком поступлении с пищей, поэтому в настоящее время при переходе на углеводный тип питания экспрессия закрепленных генов ИР может проявлять себя развитием СД, что было доказано настоящим исследованием. Таким образом, социальные и экономические преобразования и развитие урбанизации повлияли на традиционный образ жизни

и тип питания у жителей Севера [7, 8], что может привести к нарушениям адаптационной перестройки гомеостаза глюкозы и его регулирующих звеньев, особенно на территории АР.

Недостатком настоящего исследования можно считать отсутствие данных о вредных привычках, питании и т. д., так как выявленные закономерности в содержании гормонов ПЖ и уровне глюкозы зависят в первую очередь от возраста, образа жизни, климатогеографических факторов и т. д. Поэтому, вероятно, выявленный противоположный характер изменений рассматриваемых нами показателей с возрастом (особенно у лиц юношеского и пожилого) зависит от указанных выше факторов, что требует дальнейших исследований.

### Заключение

В нашем исследовании показано, что с возрастом у северян снижение утилизации глюкозы сопровождалось понижением интенсивности процессинга проинсулина в инсулин, что говорит о раннем истощении функциональной и рецепторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, начиная с 36–45 лет у жителей ПР и 22–35 лет — у жителей АР. Следовательно, наиболее напряженная ситуация в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы отмечена у жителей АР, что, вероятно, связано как с изменением фактического питания, так и сменой их традиционного образа жизни [13], так как 80,0 % обследованных лиц АР были коренными жителями Заполярья, что является одним из предикторов преддиабета и диабета. Полученные результаты имеют определенную значимость, что позволяет использовать их как маркеры метаболически обусловленных заболеваний, а также диагностики возрастных нарушений обмена веществ, в частности сахарного диабета, у северян, особенно АР, ранее не встречающихся у них.

Исследование выполнено согласно плану НИР центра по теме «Изучение адаптивных возрастных эндокринно-метаболических перестроек у жителей арктических территорий» № НИОКТР АААА-А19-119121090063-7.

### Авторство

Бичкаева Ф. А. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования и окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Коваленко Т. Б. переработала статью на предмет интеллектуального содержания; Бичкаев А. А., Третьякова Т. В. и Шенгоф Б. А. внесли вклад в получение, анализ и интерпретацию данных.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Бичкаева Фатима Артёмовна — ORCID 0000-0003-0727-3071; SPIN 3562-3921.

Коваленко Татьяна Борисовна — ORCID 0000-0002-8513-1848; SPIN 1661-3095.

Бичкаев Артём Альбертович — ORCID 0000-0002-6307-9399; SPIN 7674-2520.

Шенгоф Борис Александрович — ORCID 0000-0002-3776-1474; SPIN2259-0799.

Третьякова Татьяна Васильевна — ORCID 0000-0003-1447-690X; SPIN 2951-4140.

### Список литературы / References

1. Безруких М. М., Сонькин В. Д., Фарбер Д. А. Возрастная физиология: 2-е изд. М., 2007. 416 с.

Bezrukikh M. M., Sonkin V. D., Farber D. A. *Age physiology*. Moscow, 2007, 416 p. [In Russian]

2. Бичкаева Ф. А., Туписова Е. В., Волкова Н. И. Соотношение содержания инсулина, половых гормонов, стероидсвязывающего  $\beta$ -глобулина, параметров липидного обмена и глюкозы у мужского населения Арктики // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22, № 2. С. 99–110.

Bichkaeva F. A., Tapisova E. V., Volkova N. I. The ratio of the content of insulin, sex hormones, steroid-binding  $\beta$ -globulin, parameters of lipid metabolism and glucose in the male population of the Arctic. *Problemy reproduktiv* [Problems of reproduction]. 2016, 22 (2), pp. 99–110.

3. Бурлак С. И. Распространенность сахарного диабета среди населения Камчатской области и его факторы риска // Эндокринология. 1982. № 5. С. 17–22.

Burlak S. I. Prevalence of diabetes mellitus among the population of the Kamchatka region and its risk factors. *Endocrinology*. 1982, 5, pp. 17–22. [In Russian]

4. Вакараева М. М. Возрастные изменения уровня глюкозы в крови // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. 2016. № 30. С. 28–32.

Vakaraeva M. M. Age-related changes in blood glucose levels. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya: problemy i rezul'taty* [Fundamental and applied research: problems and results]. 2016, 30, pp. 28–32. [In Russian]

5. Груздева О. В., Паличева Е. И., Максимов С. А. Гендерные и возрастные особенности концентрации в крови глюкозы и общего холестерина как факторы риска заболеваемости сердечно-сосудистой системы по результатам диспансеризации // Лабораторная служба. 2016. № 2. С. 15–21. DOI: 10.17116 / labs20165215-21

Gruzdeva O., Palicheva E., Maksimov S. Gender and age characteristics of glucose concentration in the blood and total cholesterol, a risk factor for cardiovascular diseases of results dispensary observation. *Laboratornaya sluzhba* [Laboratory Service]. 2016, 2, pp. 15–21. [In Russian]

6. Жарнакова И. В., Старостина А. С. Распространенность сахарного диабета в Архангельской области. Научное сообщество студентов XXI столетия // Естественные науки: сб. статей по материалам LXIV междунар. студ. науч.-практ. конф. 2018. № 5 (63). С. 53–62.

Zharnakova I. V., Starostina A. S. Prevalence of diabetes mellitus in the Arkhangelsk region. Scientific community of students of the XXI century. *Natural Sciences: collection of articles based on the materials of the LXIV International Student Scientific and Practical Conference*. 2018, 5 (63), pp. 53–62. [In Russian]

7. Лобанов А. А., Андронов С. В., Богданова Е. Н. Влияние традиционного питания на бережение коренного населения Российской Арктики // Арктические исследования: от экстенсивного освоения к комплексному развитию: материалы II междунар. науч.-практ. конф. Архангельск, 2020. С. 239–242.

Lobanov A. A., Andronov S. V., Bogdanova E. N. The impact of traditional nutrition on maintaining the indigenous peoples in the Russian Arctic. *Arctic Research: from extensive development to integrated development: proceedings of the II International Scientific and Practical Conference*. Arkhangelsk, 2020, pp. 239–242. [In Russian]

8. Лобанов А. А., Андронов С. В., Богданова Е. Н., Кочкин Р. А., Попов А. И., Лобанов Л. П., Шадуйко О. М., Кобелькова И. В., Камбаров А. О., Соромотин А. В., Ло



Ин. Изменение рациона питания и традиционного образа жизни коренных народов Арктической зоны РФ: оценка влияния на здоровье, уровень и качество жизни // Продовольственная безопасность коренного населения арктического региона в условиях изменения климата: вызовы и решения: сборник трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (29–30 ноября 2019 года, Северодвинск, Архангельск). С. 74–79.

Lobanov A. A., Andronov S. V., Bogdanova E. N., Kochkin R. A., Popov A. I., Lobanova L. P., Shadujko O. M., Kobel'kova I. V., Kambarov A. O., Soromotin A. V., Lo In. Changes in the diet and traditional lifestyle of the indigenous peoples of the Arctic zone of the Russian Federation: assessment of the impact on health, level and quality of life. *Food security of the indigenous population of the Arctic region in the context of climate change: challenges and solutions*: a collection of works based on the materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation (November 29–30, 2019, Severodvinsk, Arkhangelsk), pp. 74–79. [In Russian]

9. Наследов А. Д. SPSS 15.0 Профессиональный статистический анализ данных. М., 2011. 399 с.

Nasledov A. D. *SPSS 15.0 Professional statistical data analysis*. Moscow, 2011, 399 p. [In Russian]

10. Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Гржибовский А. М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // Экология человека 2020. № 10. С. 55–64.

Narkevich A. N., Vinogradov K. A., Grjibovski A. M. Multiple comparisons in biomedical research: the problem and solutions. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2020, 10, pp. 55–64. [In Russian]

11. Панин Л. Е. Энергетические аспекты адаптации. СПб.: Медицина, 1978. 192 с.

Panin L. E. *Energy aspects of adaptation*. Saint Petersburg, Medicina Publ., 1978, 192 p. [In Russian]

12. Потеряева О. Н., Русских Г. С., Zubova A. B., Геворгян М. М. Пронинсулин – диагностический биохимический маркер декомпенсированного сахарного диабета 2-го типа // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. № 5. С. 278–282.

Poteryaeva O. N., Russkih G. S., Zubova A. V., Gevorgyan M. M. Proinsulin-diagnostic biochemical marker of decompensated type 2 diabetes mellitus. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017, 5, pp. 278–282. [In Russian]

13. Севостьянова Е. В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12, № 1. С. 93–100.

Sevostyanova E. V. Some features of human lipid and carbohydrate metabolism in the North. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2013, 12 (1), pp. 93–100. [In Russian]

14. Старение поджелудочной железы. Структура и функциональное состояние инсулярного аппарата. URL: [https://medbe.ru/health/gerontologiya-ili-starenie/starenie-podzheludochnoy-zhelezy-struktura-i-funktsionalnoe-sostoyanie-insulyarnogo-apparata/?PAGEN\\_2=2](https://medbe.ru/health/gerontologiya-ili-starenie/starenie-podzheludochnoy-zhelezy-struktura-i-funktsionalnoe-sostoyanie-insulyarnogo-apparata/?PAGEN_2=2) (дата обращения: 23.03.2020).

Aging of the pancreas. Structure and functional state of the insular apparatus. Available from: [https://medbe.ru/health/gerontologiya-ili-starenie/starenie-podzheludochnoy-zhelezy-struktura-i-funktsionalnoe-sostoyanie-insulyarnogo-apparata/?PAGEN\\_2=2](https://medbe.ru/health/gerontologiya-ili-starenie/starenie-podzheludochnoy-zhelezy-struktura-i-funktsionalnoe-sostoyanie-insulyarnogo-apparata/?PAGEN_2=2). [In Russian] (accessed: 23.03.2020).

15. Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Дедов Н. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. № 10. С. 4–13.

Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A., Dedov N. I. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed in the last decade? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019, 10, pp. 4–13. [In Russian]

16. Яковлева Т. В., Казанцева А. Ю., Макарова Е. Н., Бажан Н. М. Половые различия молекулярных механизмов чувствительности к инсулину у молодых и взрослых мышей C57BL/6J // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. № 7. С. 833–840.

Yakovleva T. V., Kazantseva A. Yu., Makarova E. N., Bazhan N. M. Sex differences of molecular mechanisms of insulin sensitivity in young and adult C57BL/6J mice. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017, 7, pp. 833–840. [In Russian]

17. WHO (2020). Global report on diabetes. Available from: <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/> (accessed: 23.03.2020)

18. Animaw W., Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *PLoS ONE*. 2017, 12 (11). DOI: 10.1371/journal.pone.0187670.

19. Ard D., Tettey N. S., Feresu S. The Influence of Family History of Type 2 Diabetes Mellitus on Positive Health Behavior Changes among African Americans. *Int J Chronic Dis*. 2020, 3, pp. 1–8. DOI: 10.1155/2020/8016542.

20. Arunagiri A., Leena H., Pottekat A., Pamenan F., Kim S., Zeltser L. M., Paton A. W., Paton J. C., Tsai B., Itkin-Ansari P., Kaufman R. J., Liu M., Arvan P. Proinsulin misfolding is an early event in the progression to type 2 diabetes. *eLife*. 2019, 8, pp. 1323–1325. DOI: 10.7554/eLife.44532.

21. Bahijri S. M., Jambi H. A., Al Raddadi R. M., Ferns G., Tuomilehto J. The Prevalence of Diabetes and Prediabetes in the Adult Population of Jeddah, Saudi Arabia - A Community-Based Survey. *PLoS ONE*. 2016, 11 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0152559.

22. Caro F. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991, 73, pp. 691–695.

23. Cunningham-Myrie C., Younger-Coleman N., Tulloch-Reid M., McFarlane S., Francis D. Diabetes mellitus in Jamaica: sex differences in burden, risk factors, awareness, treatment and control in a developing country. *Trop Med Int Health*. 2013, 18 (11), pp. 1365–1378. DOI: 10.1111/tmi.12190.

24. De Jesús Garduno-García J., Gastaldelli A., De Fronzo R. A., Lertwattanarak R., Holst J. J., Musi N. Older Subjects With  $\beta$ -Cell Dysfunction Have an Accentuated Incretin Release. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018, 103 (7), pp. 2613–2619. DOI: 10.1210/je.2018-00260.

25. Keel S., Foreman J., Xie J., Van Wijngaarden P., Taylor H. R., Dirani M. The Prevalence of Self-Reported Diabetes in the Australian National Eye Health Survey. *PLoS ONE*. 2017, 12 (1), e0169211. DOI: 10.1371/journal.pone.0169211.

26. Kraemer W. J., Häkkinen K., Newton R. U., McCormick M., Nindl B. C., Volek J. S., Gotshalk L. A., Fleck S. J., Campbell W. W., Gordon S. E., Farrell P. A., Evans W. J. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in younger and older men. *Arch Anim Nutr*. 2019, 73

(6), pp. 485-504. DOI: 10.1080/1745039X.2019.1652516.

27. Malhão T. A., AdS B., Pinheiro R. S., Cabral C. S., Camargo T. C., Coeli C. M. Sex Differences in Diabetes Mellitus Mortality Trends in Brazil, 1980-2012. *PLoS ONE*. 2016, 11 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0155996.

28. Petrenya N., Brustad M., Dobrodeeva L., Bichkaeva F., Lutfaliev G., Cooper M. Obesity and obesity-associated cardiometabolic risk factors in indigenous Nenets women from the rural Nenets Autonomous Area and Russian women from Arkhangelsk city. *International Journal of Circumpolar Health*. 2014, 73, p. 1. DOI: 10.3402/ijch.v73.23859.

29. Ribeiro E. M., Peixoto M. C., Putarov T. C., Monti M., Pacheco P. D., Loureiro B. A. The effects of age and dietary resistant starch on digestibility, fermentation end products in faeces and postprandial glucose and insulin responses of dogs. *Arch Anim Nutr*. 2019, 73 (6), pp. 485-504. DOI: 10.1080/1745039X.2019.1652516.

30. Riedl M., BalaZ M., Oliveira C. R., Ludvik B., Pacini G., Clodi M., Kotzmann H., Wagner O. et al. The increased insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults is reduced by growth hormone replacement therapy. *Eur J Clin Invest*. 2000, 30, pp. 771-778. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00695.x.

**Контактная информация:**

Бичкаева Фатима Артёмовна — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории биологической и неорганической химии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова Российской академии наук»

Адрес: 163061, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249  
E-mail: e-mail: fatima@iciarctic.ru.